

"BEHANDLUNG DER NEUGEBORENENSEPSIS DURCH
AUSTAUSCHTRANSFUSIONEN UNTER BESONDERER BE-
RÜCKSICHTIGUNG IMMUNOLOGISCHER PARAMETER.
ERGÄNZENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR IMMUNOLOGI-
SCHEN SITUATION NEUGEBORENER."

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Monika Magerl

1980

1981

Aus der Abteilung für
Antimikrobielle Therapie und Infektionsimmunologie
(Vorstand: Prof. Dr. W. Marget)
der Universitäts-Kinderklinik München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
(Direktor: Prof. Dr. K. Betke)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

"BEHANDLUNG DER NEUGEBORENENSEPSIS DURCH AUSTAUSCHTRANS-
FUSIONEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG IMMUNOLOGI-
SCHER PARAMETER. ERGÄNZENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR IMMUNO-
LOGISCHEN SITUATION NEUGEBORENER."

vorgelegt von

Monika MAGERL

aus

Landau a. d. Isar

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München



Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Marget
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. Betke
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	24.3.81

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I.	Einleitung	1
1.	Die Sepsis des Neugeborenen	1
1.1.	Morbidität, Mortalität und Letalität der Sepsis	1
1.2.	Die erhöhte Infektionsgefährdung des Neugeborenen	1
1.3.	Die Austauschtransfusion bei Neugeborenen-sepsis - eine therapeutische Zufallsentdeckung	1
1.4.	Die Austauschtransfusion - eine bessere Therapiemöglichkeit der Neugeborenen-sepsis?	2
2.	Die klinischen Parameter der Sepsis	3
2.1.	Definition des Begriffs "Sepsis"	3
2.2.	Infektionsdisposition des Neugeborenen	4
2.3.	Infektionsexposition des Neugeborenen	5
2.4.	Erregerspektrum der Neugeborenen-sepsis	6
2.5.	Verlauf der Neugeborenen-sepsis	7
2.6.	Diagnose der Neugeborenen-sepsis	8
3.	Immunologischer Status neugeborener und frühgeborener Kinder	9
3.1.	Unspezifische Abwehrmechanismen, Gewebs- und zelluläre Bestandteile	10
3.1.1.	Barrierefunktion	10
3.1.2.	Chemotaxis	10
3.1.3.	Retikuloendotheliales System	11
3.1.4.	Entzündungsreaktion	11
3.1.5.	Makrophagen	11
3.2.	Unspezifische Abwehrmechanismen, humorale Faktoren	13
3.2.1.	Interferon	13
3.2.2.	Lysozym	14
3.2.3.	Komplementsystem	14

3.3.	Spezifische Abwehrmechanismen	15
3.3.1.	Zelluläre Bestandteile	15
3.3.1.1.	T-Lymphozyten	15
3.3.1.2.	B-Lymphozyten	15
3.3.2.	Humorale Bestandteile	16
3.3.2.1.	Immunglobuline	16
3.4.	Frühgeborene - ihre erhöhte Infektionsanfälligkeit	18
3.5.	Verantwortlich für die Infektionsanfälligkeit - das humorale oder zelluläre System?	19
4.	Die Austauschtransfusion als Therapeutikum in der Pädiatrie	22
4.1.	Therapeutisches Prinzip der Austauschtransfusion	22
4.2.	Therapeutische Anwendungsbereiche in der Pädiatrie	22
4.3.	Theoretische und experimentell belegte positive Effekte bei den untersuchten Krankheitsbildern	23
4.3.1.	Morbus Hämolyticus Neonatorum	23
4.3.2.	Idiopathische Hyperbilirubinämie	26
4.3.3.	Retention harnpflichtiger Substanzen	26
4.3.4.	Atemnotsyndrom des Frühgeborenen	26
4.3.5.	Disseminierte intravasale Gerinnung	27
4.3.6.	Sepsis	28
4.3.6.1.	Veränderung des Immunsystems des Neugeborenen bei Sepsis	28
4.3.6.2.	Positive Effekte der Austauschtransfusion aus immunologischer Sicht bei Sepsis	28
4.4.	Potentielle Gefahren der Austauschtransfusion	32
4.4.1.	Die Austauschtransfusion - keine gefahrlose Therapiemethode	32
4.4.2.	Allgemeine Gefahren der Austauschtransfusion	32

4.4.2.1.	Kreislaufüberlastung	32
4.4.2.2.	Allergisch bedingte Transfusions- reaktionen	34
4.4.2.3.	Durch Isoimmunisierung bedingte Transfusionsreaktionen	34
4.4.2.4.	Hämolytischer Transfusionszwischenfall	34
4.4.2.5.	Pyrogene	34
4.4.2.6.	Bakteriämie	35
4.4.2.7.	Transfusionsbedingte Infektionen	35
4.4.3.	Gefahren der Austauschtransfusion aus immunologischer Sicht	35
4.4.3.1.	Austauschbedingte Granulozytopenie	35
4.4.3.2.	Austauschbedingte Hypogammaglobulinämie	37
4.4.3.3.	Graft-versus-host-reaction	37
II.	Versuchsdurchführung, Ergebnisse	39
1.	Material, Methoden, Patientengut	39
1.1.	Material für die Durchführung der Versuche	39
1.2.	Methode des Phagozytose-Bakterizidietests	40
1.2.1.	Aussagekraft des Phagozytose-Bakterizi- dietests	40
1.3.	Versuchsanordnung	40
1.3.1.	Herstellung der Bakteriensuspension	40
1.3.2.	Herstellung des Poolserums	41
1.3.3.	Gewinnung des Kontrollserums	42
1.3.4.	Gewinnung des Patientenserums	42
1.3.5.	Herstellung der Leukozytensuspension	42
1.4.	Versuchsansatz	43
1.5.	Versuchsdurchführung	45
1.6.	Beeinflussung der Testergebnisse durch Antibiotika	48
1.6.1.	Ausschaltung des Antibiotikaeffektes	48
1.6.2.	Züchtung resistenter Bakterien	49
1.6.3.	Therapeutisch am häufigsten verwendete Antibiotikakombinationen	50

1.6.4.	Vergleich von <i>Serratia marcescens</i> und <i>Staphylococcus aureus</i> im Resistenztest	51
1.6.5.	Vergleich von <i>Serratia marcescens</i> und <i>Staphylococcus aureus</i> im Phagozytose-Bakterizidietest	53
1.7.	Quantitative Bestimmung von IgG, IgA, IgM und C ₃ im Serum	54
1.8.	Patientengut	55
1.9.	Spenderblut für die Austauschtransfusion	57
2.	Testergebnisse, klinische Ergebnisse	57
2.1.	Austauschtransfusion wegen Sepsis und Verdacht auf Sepsis, indirekte Tests	57
2.1.1.	Anamnestische Angaben zu den Patienten	58
2.1.2.	Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests	61
2.1.3.	Ergebnisse der quantitativen Immunglobulinbestimmungen	65
2.1.4.	Blutbild vor und nach Austauschtransfusion	69
2.1.5.	Mortalität der Sepsis	70
2.2.	Austauschtransfusion wegen Blutgruppeninkompatibilitäten und aus anderen Indikationen, indirekte Tests	72
2.2.1.	Anamnestische Angaben zu den Patienten	72
2.2.2.	Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests	75
2.2.3.	Ergebnisse der Immunglobulinbestimmungen	79
2.2.4.	Blutbild vor und nach Austauschtransfusion	82
2.2.5.	Mortalität in der Patientengruppe	83
2.3.	Wiederholte Austauschtransfusionen, indirekte Tests	85
2.3.1.	Anamnestische Angaben zu den Patienten	85
2.3.2.	Testergebnisse	85
2.3.3.	Ergebnisse der Immunglobulinbestimmungen	91
2.3.4.	Blutbild vor und nach Austauschtransfusion	94

2.3.5.	Mortalität in der Patientengruppe	95
2.4.	Drei Kinder, mit dem "direkten" Phago- zytose-Bakterizidietest untersucht	96
2.4.1.	Granulozytenfunktion, Patient Nr. 1	96
2.4.2.	Granulozytenfunktion, Patient Nr. 2	99
2.4.3.	Granulozytenfunktion, Patient Nr. 3	102
2.5.	Verlaufskontrollen nach Austausch- transfusionen	104
2.5.1.	Patient Nr. 1	104
2.5.2.	Patient Nr. 2	106
2.5.3.	Patient Nr. 3	108
2.5.4.	Patient Nr. 4	110
2.6.	Eine Austauschtransfusion bei Toxoplasmose	112
2.7.	Gesunde Neugeborene	117
2.7.1.	Gesunde Neugeborene, Blutprobe vom 1. und 2. Lebenstag	118
2.7.1.1.	Anamnestische Angaben zu den gesunden Neugeborenen	118
2.7.1.2.	Testergebnisse	119
2.7.1.3.	Ergebnisse der Immunglobulinbestimmungen	123
2.7.2.	Gesunde Neugeborene, Blutprobe vom 3. bis 9. Lebenstag	124
2.7.2.1.	Anamnestische Angaben zu den Neugeborenen	124
2.7.2.2.	Testergebnisse	125
2.7.2.3.	Ergebnisse der Immunglobulinbestimmungen	130
2.8.	Pränatal dystrophe und frühgeborene Kinder	132
2.8.1.	Anamnestische Angaben zu den Patienten	132
2.8.2.	Testergebnisse	134
2.8.3.	Ergebnisse der Immunglobulinbestimmungen	137
2.9.	Frühgeborene und Neugeborene vor und nach Serumtransfusion	138
2.9.1.	Anamnestische Angaben zu den Frühgebore- nen und Neugeborenen	138

2.9.2.	Testergebnisse	139
2.9.3.	Ergebnisse der Immunglobulinbestimmungen	144
2.9.4.	Patienten- und Kontrollserum mit und ohne Serumzusatz	145
2.10.	Verlaufskontrollen bei drei Neugeborenen	148
2.10.1.	Verlaufskontrolle bei einem frühgeborenen, etwas pränatal dystrophen Kind	148
2.10.2.	Verlaufskontrollen bei zwei Frühgeborenen	150
2.10.2.1.	Ergebnisse bei Kind 1	150
2.10.2.2.	Ergebnisse bei Kind 2	152
2.11.	Fruchtwasser-Untersuchungen	155
2.11.1.	Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizi- diestests	156
2.11.2.	Ergebnisse der Immunglobulinbestimmungen	159

III. Diskussion

1.	Austauschtransfusionen	160
1.1.	Austauschtransfusion wegen Sepsis und Verdacht auf Sepsis	160
1.2.	Austauschtransfusion wegen Blutgruppen- inkompatibilitäten und aus anderen Indi- kationen	168
1.3.	Wiederholte Austauschtransfusionen	173
1.4.	Das Verhalten kindlicher Granulozyten während drei Austauschtransfusionen	175
1.5.	Verlaufskontrollen nach Austausch- transfusionen	177
1.6.	Alter und Art des Blutes für die Austauschtransfusion	181
1.7.	Infektionsprophylaxe und unterstützende Maßnahmen zur Chemotherapie bei beste- hender Sepsis	186
1.8.	Austauschtransfusion bei Toxoplasmose	190
2.	Kontrollgruppen	192
2.1.	Gesunde Neugeborene, Blutentnahme am 1. und 2. Lebenstag	192

2.2.	Gesunde Neugeborene, Blutentnahme am 3. bis 9. Lebenstag	193
2.3.	Pränatal dystrophe und frühgeborene Kinder	193
2.4.	Vergleich der Neugeborenen und Früh- geborenen bzw. pränatal Dystrophen mit den Kindern mit Austauschtransfusion	194
2.5.	Wirkung von Serumderivaten auf die antibakterielle Serumfunktion Neuge- borener	196
2.6.	Routinemäßige Infektionsprophylaxe mit Gammaglobulinen?	198
3.	Fruchtwasseruntersuchungen	201
IV.	Zusammenfassung	205
V.	Literaturverzeichnis	209



I. Einleitung

1. Die Sepsis des Neugeborenen

1.1. Morbidität, Mortalität und Letalität der Sepsis

Die bakterielle Infektion ist eine der häufigsten Erkrankungen des Neugeborenen (NG). 7 bis 30 % aller Kinder sind betroffen, bei 2 bis 8 % davon ist der Verlauf in Form einer generalisierten bakteriellen Infektion tödlich. Vor Einführung der Antibiotikatherapie lag die Letalität der NG-Sepsis bei etwa 80 %, die antimikrobielle Therapie senkte sie auf 35 bis 60 % (5, 49, 79, 95, 133).

1.2. Die erhöhte Infektionsgefährdung des NG

Verständlich wird diese hohe Zahl an Infektionen, wenn man die unzureichende immunologische Ausstattung des NG bedenkt. Zwar besitzt es zum Zeitpunkt der Geburt bereits ein zelluläres und humorales Abwehrsystem, das aber noch nicht ausgereift ist. Ihm fehlt die antigene Erfahrung, um schädliche Mikroorganismen erkennen und abtöten zu können. In diesen Zeitraum der immunologischen Insuffizienz, in dem das Abwehrsystem des Kindes lernt, sich mit den Mikroben seiner neuen - nun nicht mehr wie vor der Geburt sterilen - Umwelt auseinanderzusetzen, fallen die meisten Erkrankungen an Sepsis.

Für den Kliniker stellt sich daher die Frage, welche Komponenten der physiologischen Abwehr des NG sind stimulierbar bzw. substituierbar?

1.3. ATT bei NG-Sepsis - eine therapeutische Zufallsentdeckung

Während Vollblut und Serumderivate schon länger in der Behandlung der Sepsis Verwendung finden, wurde die Austauschtransfusion (ATT) als weitere Therapiemöglichkeit zufällig entdeckt.

1960 führte Prof. Dr. W. Marget in Tübingen bei einem NG eine ATT wegen Ikterus durch. Der sehr schlechte Allgemeinzustand des NG besserte sich relativ rasch. Nachträglich wurde anhand der Blutkultur, die in Zusammenhang mit der ATT abgenommen worden war, die Diagnose einer Pseudomonas-sepsis gestellt. (111) Dieses ermunternde Ergebnis und theoretische Überlegungen führten dazu, die ATT als eine weitere Behandlungsmöglichkeit der NG-Sepsis einzuführen.

1.4. Die ATT - eine bessere Therapiemöglichkeit der NG-Sepsis?

Die folgende Zusammenstellung zeigt die bisherigen Therapieergebnisse, die mit einer ATT erzielt wurden:

Autoren	ohne ATT		mit ATT		Beobachtungszeit
	überlebt	gestorben	überlebt	gestorben	
TORRADO et al.	0	11	7	4	1970-71
SALLE et al.	11	24	22	7	1972-74
HAGGENMÜLLER et al.	8	5	5	5	1974
POHLANDT et al.	k.A.	k.A.	11	13	1974-75
Eigene Ergebnisse	60	72	34	40	1968-77
GESAMT	79 (41%)	112 (59%)	79 (53%)	69 (47%)	

Tab. 1: Therapeutischer Effekt der ATT bei NG-Sepsis (18).

Bei diesen Fällen wurde die ATT als ultima ratio erst dann durchgeführt, wenn alle anderen Behandlungsmethoden keinen Erfolg zeigten. Sind aber bereits lebenswichtige Organfunktionen am Zusammenbrechen, kann offensichtlich durch eine ATT ein letaler Verlauf nicht mehr aufgehalten werden (nur geringe Verbesserung der Überlebenschancen von 41 % auf 53 %). Aufgrund theoretischer Überlegungen kann man trotzdem annehmen, daß immunologisch vollwertiges Blut von erwachsenen Spendern das physiologisch insuffiziente Abwehrsystem des NG verbessert.

Ziel dieser klinischen und experimentellen Studie war es, den Effekt der ATT speziell auf das Immunsystem eines NG zu erfassen. Dazu wurde anhand des Bakterien-Killingtests nach der Methode von Quie und Mitarbeitern (143) die austauschbedingte Veränderung der zellulären und serumabhängigen Phagozytose und intrazellulären Bakterienabtötung bestimmt.

2. Die klinischen Parameter der Sepsis

2.1. Definition des Begriffs "Sepsis"

Der Begriff der Sepsis wurde erstmals 1914 in seiner heute noch gültigen Form von Hugo Schottmüller geprägt: "Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, daß durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitsercheinungen ausgelöst werden"(157).

Verursacht wird diese Krankheit durch Bakterien, Pilze, Viren oder Protozoen. Sie werden auf das NG intrauterin, subpartual oder postnatal übertragen.

2.2. Infektionsdisposition des NG

Das NG wird nach seiner Geburt mit einer Umwelt konfrontiert, in der saprophytäre und potentiell pathogene Keime ubiquitär vorkommen. Im Verlauf von 48 Stunden besiedeln sie dessen Gastrointestinaltrakt, Haut, Ohr, Nabel und den Nasopharynx (176). Diesen Mikroorganismen muß das Kind mit seinen in immunologischer Hinsicht unreifen Abwehrkräften begegnen. Zu dieser primären Resistenzschwäche können sich eine angeborene Mißbildung (z.B. eine Meningomyelozele), ein genetischer (z.B. Trisomie 21) oder ein immunologischer Defekt (z.B. chronische Granulomatose), oder ein Diabetes der Mutter addieren. Dystrophe und frühgeborene Kinder mit einem Geburtsgewicht (GGW) unter 1500 g erkranken dreimal häufiger an Sepsis als Kinder mit einem höheren GGW (79). Männliche NG erkranken doppelt so oft an einer generalisierten bakteriellen Infektion wie weibliche NG, die einen höheren IgM-Spiegel besitzen. Washburn et al. (173) führen dies auf ein X-gebundenes Gen zurück, das vor allem für die IgM-Produktion verantwortlich ist. Tabelle 2 zeigt die häufigsten Dispositionsfaktoren des NG:

physiologische Unreife des NG
immunologische Unreife des NG
intrauterine Dystrophie
vorzeitige Geburt
angeborene Mißbildungen
immunologische Defekte
genetische Defekte
männliches Geschlecht

Tab. 2: Faktoren, die das NG vermehrt für eine Infektion disponieren.

2.3. Infektionsexposition des NG

Bei etwa der Hälfte der NG treten die ersten Sepsissymptome vor Ende des 6. Lebenstages auf, bei einem Viertel bis einem Drittel davon innerhalb der ersten 48 Stunden (106, 176). Sepsiszeichen in den beiden ersten Lebenstagen weisen auf eine Ansteckung während der Perinatalperiode hin. Die folgende Abbildung (Abb. 1) nach C. M. Wilfert veranschaulicht diese Befunde.

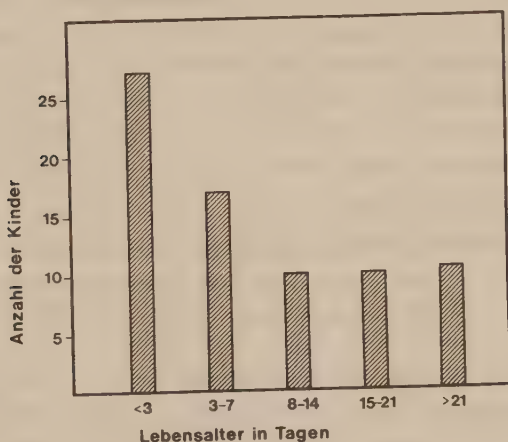


Abb. 1: Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Sepsis in Tagen (177).

Die Erreger - meist Viren oder Protozoen - erreichen den Feten bei einer generalisierten Erkrankung der Mutter hämatogen durch die Plazenta. Oder der Fetus kontaminiert sich an einer aufsteigenden bakteriellen Infektion nach einem vorzeitigen Blasensprung. Das infizierte Fruchtwasser aspiriert oder verschluckt er (95).

Gefährdet wird das Kind intrapartal von der vaginalen und perinealen Flora der Mutter, insbesondere bei einer bestehenden Harnwegs- oder Darminfektion. Eine protrahierte Geburt verstärkt diese Risikofaktoren (13, 38, 50, 75), die in Tabelle 3 zusammengestellt sind.

systemische Infektion der Mutter
vorzeitiger Blasensprung (länger als 24 Stunden zuvor)
trübes, übelriechendes Fruchtwasser
mekoniumhaltiges Fruchtwasser
Harnwegsinfektion der Mutter
Darminfektion der Mutter
protrahierte Geburt
Asphyxie (Apgar unter 5)
Intensivpflege

Tab. 3: Faktoren, die das Entstehen einer Sepsis beim NG begünstigen.

Hinzu kommen noch iatrogene oder nosocomiale Infektionsquellen durch resistente Keime, Katheter, Intubation, maschinelle Beatmung, Luftbefeuchter, Kontamination durch Pflegepersonal oder Instrumente. Diese Faktoren dürfen keineswegs unterschätzt werden (52, 79, 95).

2.4. Erregerspektrum der NG-Sepsis

Waren früher vor allem grampositive Keime, in erster Linie Staphylokokken, die Erreger der Sepsis, so überwiegen jetzt die gramnegativen Keime. Allein *Escherichia coli* verursacht etwa 50 % aller generalisierten bakteriellen Infektionen (95). Seit etwa 10 Jahren treten in den USA vermehrt Infektionen mit hämolytischen Streptokokken der Gruppe B auf, einem

Keim, der bisher als nahezu apathogen gegolten hatte (17). Diese Erregerwechsel waren offensichtlich durch die Chemotherapie bedingt, die ebenso das Auftreten von Pilzinfektionen begünstigte (13, 41, 50, 75). Die häufigsten Erreger zeigt Tabelle 4:

E. coli
Streptokokken der Gruppe B
Klebsiella aerobacter
Pseudomonas aeruginosa
Enterokokken
Salmonella
Serratia marcescens
Proteus vulgaris
Candida albicans

Tab. 4: Die häufigsten Erreger der NG-Sepsis

2.5. Verlauf der NG-Sepsis

NG zeigen bei beginnender oder bestehender Sepsis keine charakteristische Symptomatik. Die Frühzeichen sind oft minimal. Erste Anzeichen, wie schlechte Nahrungsaufnahme, Lethargie und vasomotorische Instabilität, können sowohl durch eine Sepsis als auch durch einen nichtinfektiösen Prozeß hervorgerufen werden. Richtungweisend ist meist die Bemerkung einer erfahrenen Krankenschwester, daß es dem Kind nicht gut gehe (19, 30, 50, 53).

Bedingt durch seine physiologische Abwehrschwäche nimmt die Sepsis beim NG oft einen foudroyanten, dann meist unaufhaltsamen Verlauf. Die Meningen sind in 30 bis 50 % der Fälle mitbeteiligt (176). Deshalb entscheidet eine frühzeitige Diagnosestellung und ein sofortiger Therapiebeginn bereits bei Verdacht auf eine Sepsis über das Schicksal des Kindes.

In Tabelle 5 wird ein Überblick über die häufigsten Symptome gegeben.

Allgemein:	"dem Kind geht es nicht gut" Trinkschwäche Somnolenz, Unruhe Hyperthermie, bei fulminanten Verlauf Hypothermie
Kreislauf:	Zyanose, Blässe Hypotension kalte Extremitäten
ZNS:	Hypo- oder Hyperreflexie Krämpfe, Lethargie gespannte Fontanelle Atem- und Kreislaufregulationsstörung
Atmung:	Tachypnoe, Dyspnoe, Apnoe Zyanose
Gastrointestinaltrakt:	Erbrechen Hepatomegalie Subileus, Durchfall Gewichtsverlust
Hämatologisches System:	Ikterus, Blässe hämolytische Anämie Splenomegalie (subakuter Verlauf) Purpura, Petechien, Ekchymosen

Tab. 5: Die häufigsten klinischen Anzeichen einer Sepsis bei einem NG.

2.6. Diagnose der NG-Sepsis

Während die oben genannten Kriterien einen Hinweis auf eine generalisierte Infektion geben, ist die eindeutige Diagnose nur anhand einer wiederholt positiven Blutkultur zu stellen.

Gelingt der Erregernachweis nicht, ist aufgrund des

klinischen Bildes und anhand von Laborbefunden, die allerdings erst zu einem relativ späten Zeitpunkt erfaßbar sind, die Diagnose Sepsis sicher zu stellen (53, 75, 96, 141).

Thrombozytopenie oder Abfall auf die Hälfte des Ausgangswertes

Leukopenie ($< 4000/\text{ml}$), bei fulminantem Verlauf

Leukozytose ($> 25.000/\text{ml}$) mit Linksverschiebung, protrahierter Verlauf

direktes Bilirubin über $0,8 \text{ mg\%}$

hämolytische Anämie

Fibrinogen $> 400 \text{ mg\%}$

Hypophosphatämie $< 4,3 \text{ mg\%}$

IgM $> 25 \text{ mg\%}$ in den ersten 5 Lebenstagen

Magenaspirat: Leukozyten und Bakterien bei FW-Aspiration

Tab. 6: Laborbefunde bei bestehender Sepsis.

Die wichtigsten diagnostischen Mittel zur Erfassung der Sepsis sind: positive Blutkultur, positive Liquorkultur, serologische Untersuchungen und die röntgenologische Diagnostik.

3. Der immunologische Status neugeborener und frühgeborener Kinder.

Das Immunsystem eines gesunden NG besitzt weitgehend alle zellulären und humoralen Komponenten, die es für eine Infektionsabwehr benötigt. Während das zelluläre Abwehrsystem bereits zu einer ausgeprägten Abwehrleistung fähig ist, hat sich das humorale System noch nicht voll entwickelt. Der mangelnde Kontakt mit Antigenen in der Pränatalperiode verhinderte seine Entfaltung. Erst die massive Keiminvasion aus der Umwelt schult die bisher uner-

fahrene humorale Komponente im Kampf gegen die Mikroben: sie reift sowohl in quantitativer als auch in qualitativer Hinsicht.

3.1. Unspezifische Abwehrmechanismen, Gewebs- und zelluläre Bestandteile

3.1.1. Barrierefunktion

Das NG wird durch Haut und Schleimhäute vor dem Eindringen von Mikroorganismen geschützt. Beide sind jedoch noch dünn und leicht penetrierbar. Für die Mukosa des Gastrointestinaltrakts als mögliche Eintrittspforte von Bakterien spricht das häufige Auftreten von Enterobakterien wie *E. coli* als Erreger der Sepsis (16, 66).

3.1.2. Chemotaxis

Chemotaxis ist die Eigenschaft der Leukozyten, sich an einem Infektionsherd zu konzentrieren und die Entzündung zu lokalisieren. Mediatoren dieser Leukozytenansammlung sind chemotaktisch aktive Substanzen. Die polymorphkernigen Leukozyten (PMNs) von NG reagieren vermindert auf verschiedene chemotaktisch aktive Substanzen, die von *Staphylococcus aureus* und *E. coli* gewonnen worden sind. Ebenso stimuliert ein chemotaktischer Faktor aus NG-Serum einen standardisierten Leukozytenpool in geringerem Maße als ein chemotaktischer Faktor aus gepooltem Erwachsenenserum. Mit verantwortlich für den zellulären Defekt könnte die verminderte Membranformierbarkeit von NG-Leukozyten im Vergleich zu Erwachsenen-Leukozyten sein (121). Die Insuffizienz der humoralen Komponente ist mit einem quantitativen Mangel des kindlichen Serums an C_3 und C_5 verknüpft. Spaltprodukte von C_3 und C_5 und der dreimolekulare Komplex von C_3 , C_5 und C_7 sind jedoch chemotaktisch in hohem Maße aktiv (92, 98, 119).

3.1.3. Retikuloendotheliales System

Das retikuloendotheliale System (RES), bestehend aus ortsständigen Phagozyten in Leber, Milz, Darm und anderen Organen, wurde bei NG bisher wenig erforscht. Es spielt sicher eine wichtige Rolle bei der Vernichtung von pathogenen Keimen. Splenektomierte Patienten, denen damit die Hauptbildungsstätte des RES und des Tuftsin-Peptids entfernt wurde, erkrankten häufiger an Sepsis als Normalpersonen (27, 124).

3.1.4. Entzündungsreaktion

Im Rebuck'schen Hautfenster verläuft bei NG der Übergang von der granulozytären zur vorwiegend monozytären Phase verzögert und ist nicht so deutlich ausgeprägt. Die Hautreaktion auf Noxen und deren Lokalisationsfähigkeit ist bei NG nicht so gut wie bei älteren Kindern entwickelt (27, 48, 124).

3.1.5. Makrophagen

In einem serumfreien Milieu phagozytieren Leukozyten Bakterien sehr langsam. Fügt man Serum hinzu, steigt die Phagozytoserate erheblich an. Verantwortlich für dieses Phänomen sind die Opsonine, Serumfaktoren, die den Leukozyten die Ingestion von Mikroorganismen erleichtern.

Die PMNs von NG zeigen - inkubiert mit NG-Serum - eine verminderte Phagozytoseleistung. In Gegenwart von Erwachsenenserum fressen isolierte NG-Leukozyten die Bakterien bei Serumkonzentrationen von über 10 % normal. Testbakterien waren E. coli, St. aureus, Serratia marcescens und Pseudomonas aeruginosa (39, 40, 56, 112, 121). Bei Serumkonzentrationen von 5 % und 2,5 % sind die Zellen in ihrer Aktivität etwas beeinträchtigt (112, 117), PMNs von dystrophen Kindern signifikant schlechter als PMNs von Erwachsenen (53). Dagegen fanden die meisten Untersucher keine verminderte Abtötung

der Bakterien durch NG-Leukozyten gegenüber *St. aureus*, *E. coli* und *Pseudomonas aeruginosa* (40, 56, 135). *Candida albicans* können NG-PMNs nicht so wirksam begegnen: sie töten diesen Hefepilz signifikant schlechter ab als Kontrollzellen. Auch die Zugabe von Erwachsenenserum bringt keine Verbesserung, so daß hier ein zellulärer Defekt anzunehmen ist (181). Cocchi führt die verminderte Phagozytoseleistung der PMNs auf deren mit 10 % hohen Anteil an nicht voll "lebensfähigen" Zellen in den ersten beiden Lebenstagen zurück, der nach einem Monat auf 1,7 % abfällt (37).

Über die Stoffwechselaktivität der NG-Leukozyten gibt es widersprüchliche Angaben. Die Reduktion von Nitroblau Tetrazolium zu Formazan in PMNs fanden einige Untersucher erhöht (36, 135), andere normal oder erniedrigt (17, 40). Neugeborene Kinder, die an einer Sepsis erkrankt und dystroph sind, zeigen im Vergleich mit einer Kontrollgruppe von gesunden NG insgesamt deutlich verminderte Werte im NBT-Test (9, 36). Park und Mitarbeiter fanden bei normalen Phagozytosewerten den Sauerstoffverbrauch und die Glukoseutilisation in den PMNs erhöht, während andere Untersucher von einer verminderten Aktivität im Hexose-Monophosphat-Shunt berichten (9, 29, 121).

3.2.2. Lysozym

Lysozym ist ein basisches Protein, das die Zellwandmukopolysaccharide vornehmlich von gramnegativen Bakterien hydrolysiert. Seine höchsten Konzentrationen erreicht es im Zytoplasma der PMNs, es findet sich aber auch in vielen Geweben und Körperflüssigkeiten. NG besitzen in den ersten Lebenstagen ähnliche Serumspiegel an Lysozym wie Erwachsene (120), (2,28 $\mu\text{g/ml}$), sie fallen jedoch zwischen dem 7. und 30. postnatalen Lebenstag ab (179).

3.2.3. Komplementsystem

Das Komplementsystem bildet neben den spezifischen Antikörpern (AK) das wichtigste humorale Abwehrsystem. Abbildung 2 gibt einen Überblick über den Verlauf der Komplementreaktion und die Rolle seiner Komponenten, insbesondere von C_3 , (115, 175).

Obwohl das Nabelvenenblut genügend Komplementaktivität für eine Bakteriolyse besitzt, ist dieses System beim NG nicht voll ausgereift. Die C_{1q} , C_3 , C_4 und C_5 -Konzentrationen sind verglichen mit mütterlichem Serum signifikant erniedrigt. CH_{50} , die hämolytische Komplementaktivität, beträgt beim NG ebenso wie dessen C_3 , C_5 und Properidinkonzentration nur 50 % des Erwachsenenwertes (1). Zu der verminderten Chemotaxis der NG trägt sicher der relative Mangel an C_{3a} , C_{5a} und C_{567} bei (29, 31, 45, 66, 166). Erniedrigte Spiegel an Faktor B des Properidin-Pathways wiesen etwa 15 % aller Nabelvenenblüter auf, was in diesen Fällen mit einer verminderten Opsonisierung korreliert (166). Die Faktor B-Konzentration limitiert darüber hinaus die Phagozytose von endotoxischen Partikeln. Die zentrale Rolle spielt C_{3b} als Schlüsselpunkt der

Bakterienabtötung. Aktivierbar ist C_3 entweder auf dem klassischen Weg im Gefolge einer Antigen-Antikörperreaktion oder via Properidin-Pathway. Zwischen dem C_3 -Spiegel und der Opsonisierungsaktivität eines Serums für *St. aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* besteht nachgewiesenermaßen eine signifikante Beziehung (40, 84, 88, 121).

3.3. Spezifische Abwehrmechanismen

3.3.1. Zelluläre Bestandteile

3.3.1.1. T-Lymphozyten

Die zellgebundenen Immunreaktionen werden durch thymusabhängige Lymphozyten vermittelt. Nach dem Kontakt mit einem Antigen produzieren sie die Lymphokine: den Migrationsinhibitierenden Faktor, den Makrophagen aktivierenden und einen chemotaktischen Faktor. Diese Stoffe dienen als Vermittler der monozytären Phagozytose. In Zusammenarbeit mit den B-Lymphozyten fördern sie deren Antikörperproduktion.

Die T-Zellfunktion ist beim NG bereits voll entwickelt. Der Fet zeigt in der 9. bis 12. Schwangerschaftswoche (SSW) ein positives Ergebnis der gemischten Lymphozytenkultur: er kann bereits zwischen selbst und nicht selbst unterscheiden. Beeinträchtigt wird die Wirksamkeit des T-Zellsystems durch dessen mangelhafte antigene Erfahrung. Seine Antigenerkennung und -reaktion sind verzögert (87, 120, 150).

3.3.1.2. B-Lymphozyten

Den B-Lymphozyten obliegt die Vermittlung der humoralen Immunität. Bei vielen Antigenen ist für die Einleitung der Antikörperproduktion die Mitwirkung der T-Lymphozyten erforderlich, die selbst keine Antikörper produzieren.

Der Fet ist bei entsprechender antigener Stimulierung in der Lage, spezifische Antikörper zu bilden. Lymphozyten mit IgM, IgG und IgA-Oberflächenrezeptoren sind zu Beginn der 12. SSW nachweisbar. Zytoplasmatisches IgG, IgM und IgE ist ab der 20. SSW vorhanden. IgA kann nach einem länger einwirkenden antigenen Stimulus ab der 30. Woche gebildet werden, IgD ist vor der Geburt nicht festzustellen. Zum Zeitpunkt der Geburt besitzt das NG eine normale Zahl an B-Lymphozyten, ihre Reifung zu den hochdifferenzierten antikörperbildenden Plasmazellen erfolgt aber erst postnatal. Sie geht Hand in Hand mit dem Antigenkontakt des Abwehrsystems (2, 25, 43, 74).

3.3.2. Humorale Bestandteile

3.3.2.1. Immunglobuline

Obwohl das Kind in utero von der 16. bis 20. SSW an in der Lage ist, IgG und IgM zu bilden, kommt es in der Frühschwangerschaft nur zu einer geringen Eigenproduktion. Ab der 23. Woche steigt die Immunglobulinkonzentration im fetalen Blut an und erreicht gegen Ende der 33. SSW den mütterlichen Wert. Nur IgG ist im Gegensatz zu allen anderen Immunglobulinen plazentagängig. Aktive Transportmechanismen unterstützen die Plazentapassage. So kann der IgG-Spiegel im Blut eines Termingeborenen die mütterliche IgG-Konzentration übertreffen. Entsprechend seiner Halbwertszeit von etwa 3 Wochen (25 bis 30 Tage) verschwindet das mütterliche IgG im Zeitraum von 6 Monaten aus dem kindlichen Blut. Die Bildung von körpereigenem IgG läuft aber nur langsam an, so daß das Kind nach der Geburt eine Periode der Hypogammaglobulinämie durchlebt.

Wurde die kindliche IgM-Produktion nicht im Rahmen einer intrauterinen Infektion angeregt (4), so liegen die Serumspegel an IgM beim NG sehr niedrig (8 mg/100 ml). Mütterliches IgM kann die Plazentaschranke nicht passieren. IgM ist aber wesentlich wirksamer bei der Opsonisierung und Phagozytose von gramnegativen Bakterien durch PMNs als IgG (69, 74). Dies könnte mit eine der Ursachen für das Vorherrschen von gramnegativen Infektionen bei NG sein. IgE und IgA sind bei der Geburt nur in Spuren oder gar nicht nachweisbar. Die Plazentaschranke verhindert wie bei IgM den Übertritt dieser Immunglobuline aus dem mütterlichen in den fetalen Kreislauf. Folgende Abbildung (Abb. 3) zeigt die perinatalen Immunglobulinkonzentrationen und die Genese der Komponenten.

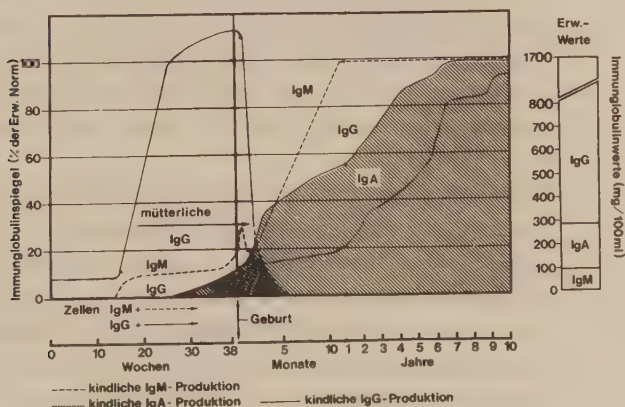


Abb. 3: Intrauterine und extrauterine Entwicklung der Immunglobulinspiegel im Serum.

3.4. Frühgeborene - ihre erhöhte Infektionsanfälligkeit

Frühgeborene sind in erheblich höherem Maße sepsisgefährdet als gesunde Termingeborene (34).

Die Plazentapassage des mütterlichen IgG beginnt in der 22. SSW. Der IgG-Gehalt im kindlichen Blut steigt mit der Dauer der Schwangerschaft und damit mit der Dauer der Transportvorgänge an. FG in der 27. SSW besitzen $1/3$, FG in der 32. SSW $3/5$ der mütterlichen IgG-Menge. In der Zeit nach der Geburt erleben FG entsprechend der Abbaurate des diaplazentar erworbenen IgG und der verzögert einsetzenden Eigenproduktion eine tiefere und länger dauernde Periode der transitorischen Hypogammaglobulinämie als zum Termin geborene Kinder (79). In erhöhtem Maße infektionsgefährdet sind sie vor allem dann, wenn die IgG-Konzentration auf unter $100 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ abfällt. Diese Gefahrenschwelle mit ungenügendem mütterlichen IgG bei noch mangelhafter Eigenproduktion wird bei FG häufig bei einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 32 Wochen unterschritten. Im Gegensatz dazu besitzen FG ähnliche IgM-Spiegel wie Termingeborene, da bereits zwischen der 20. und 30. SSW die IgM-Konzentration zum Zeitpunkt der Geburt erreicht ist (79, 162).

FG sind auch hinsichtlich ihres Komplementsystems schlechter ausgestattet als gesunde NG: die C_3 , C_4 und C_5 -Konzentrationen steigen entsprechend der Schwangerschaftsdauer an (55). Die C_3 -Konzentration korreliert überdies mit dem Geburtsgewicht. Bei dystrophen Kindern bleiben die C_3 -Werte zudem während der ersten 40 Lebenstage im wesentlichen unverändert. Sie erreichen nur langsam Erwachsenenwerte (40). Diese Befunde stimmen mit der Beobachtung überein, daß FG und dystrophe Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2000 g gegenüber

St. aureus und *S. marcescens* einen Opsonisierungsdefekt aufweisen, wenn man deren Seren mit Seren von gesunden NG vergleicht (39, 47, 68).

Die nachfolgende Abbildung (Abb. 3a) zeigt die zeitliche Aufeinanderfolge in der Reifung des kindlichen Immunsystems.

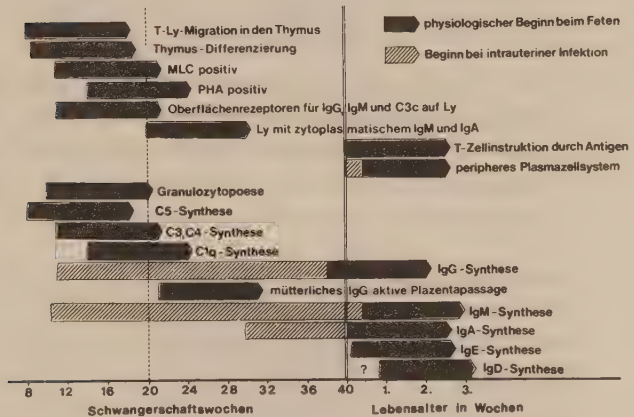


Abb. 3a: Reifung des kindlichen Immunsystems im Verlauf der Schwangerschaft.

3.5. Verantwortlich für die Infektionsanfälligkeit – das humorale oder zelluläre System?

Faßt man die oben genannten Aspekte zusammen, kommt man zu folgendem Resultat:

1. Polymorphkernige Leukozyten von NG zeigen in Anwesenheit von Erwachsenenserum eine normale Bakterienphagozytose bei Serumkonzentrationen über 10 %.

2. Polymorphkernige Leukozyten von NG zeigen in Anwesenheit von Erwachsenenserum eine etwas verminderte Phagozytose bei Serumkonzentrationen von 5 % und 2,5 %.
3. Die verminderte Phagozytose von NG-PMNs in einem Milieu von NG-Serum wird durch die Zugabe von Erwachsenenserum korrigiert.
4. Polymorphkernige Leukozyten von Erwachsenen zeigen eine verminderte Phagozytose bei Anwesenheit von NG- oder FG-Serum.
5. Die alleinige Zugabe von IgG oder IgM zu NG-Serum bessert zwar die Phagozytose der PMNs, der Effekt wird jedoch verstärkt, wenn zusätzlich zu den Immunglobulinen noch Komplement- oder andere hitzelabile Faktoren vorhanden sind.

Daraus läßt sich schließen:

Die verminderte Widerstandskraft von NG und FG gegenüber Infektionen ist weniger auf eine Insuffizienz der zellulären Bestandteile als vielmehr der humoralen Komponente des Immunsystems zurückzuführen. Diese weist beim NG sowohl in quantitativer als auch in qualitativer Hinsicht erhebliche Mängel auf.

Die Abbildungen 4 und 5 vergleichen Ausstattung und Funktion des NG mit spezifischen und unspezifischen Abwehrfaktoren mit gesunden Erwachsenen.

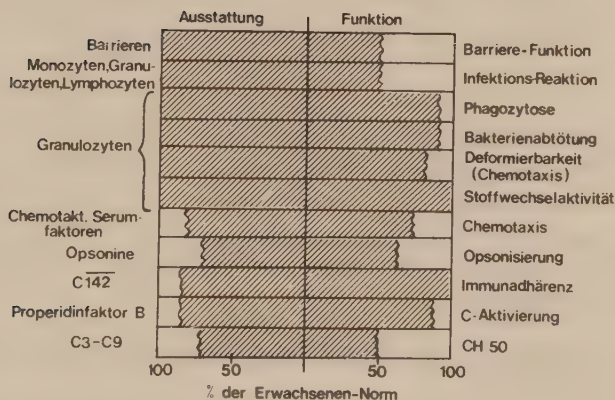
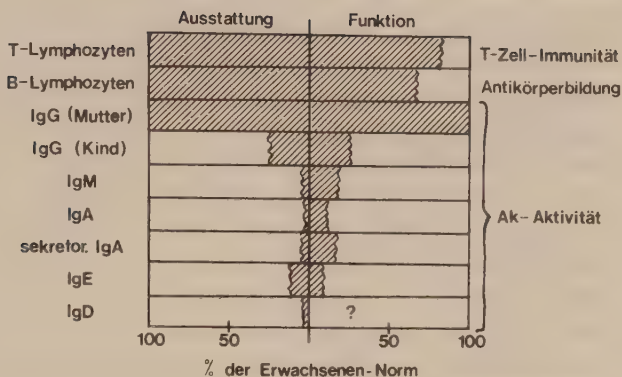


Abb. 4 und 5: Das Immunsystem des NG: seine quantitative Ausstattung und seine Funktion zum Zeitpunkt der Geburt.

4. Die ATT als Therapeutikum in der Pädiatrie

4.1. Therapeutisches Prinzip der ATT

Die Methode der ATT ist seit 1925 bekannt, routinemäßig werden ATT seit etwa 30 Jahren durchgeführt. Die Grundlage dieses Verfahrens wurde von Bayliss konzipiert. Er hoffte durch diesen Eingriff Giftstoffe, veränderte Blutzellen und hämolysierende, irreguläre AK aus dem Organismus zu entfernen (14). Inzwischen wurde die ATT nicht nur zum wichtigsten Therapeutikum in der Behandlung der Hyperbilirubinämie, sondern die Indikation dazu wird vor allem im pädiatrischen Bereich immer häufiger bei anderen Grundkrankheiten gestellt.

Die Kinetik der ATT folgt einer Exponentialfunktion: je mehr Volumen ausgetauscht wird, desto geringer ist die Effektivität des Blutaustausches hinsichtlich Elimination, Dilution und Zufuhr von Substanzen.

Mit einer Blutkonserve von 500 ml lassen sich etwa das zweifache Blutvolumen eines NG ersetzen und in Abhängigkeit vom Körpergewicht 85 bis 95 % des zirkulierenden Blutes austauschen (26, 132). Bei den untersuchten Kindern wurde dieser "Zwei-Volumen-Austausch" mit maximal 450 ml Blut pro Austausch durchgeführt.

4.2. Therapeutische Anwendungsbereiche der ATT in der Pädiatrie

Tab. 7 gibt einen Überblick über die jetzigen therapeutischen Anwendungsbereiche in der Pädiatrie.

Indikationsstellung:	Indikation
routinemäßig:	Hyperbilirubinämie: a) Rh-Inkompatibilität b) ABO-Inkompatibilität c) idiopathische Hyperbilirubinämie
zunehmend:	hämolytisch-urämisches Syndrom schwere Verbrennungen disseminierte intravasale Gerinnung Atemnotsyndrom des FG septische Infektionen bei NG
in Ausnahmefällen:	angeborene Stoffwechselerkrankungen angeborene Koagulopathie Intoxikationen Transfusionszwischenfälle u.a.m.

Tab. 7: Wichtung der unterschiedlichen Indikationen zu einer ATT im Bereich der Pädiatrie.

Einen Überblick über die therapeutischen Effekte, die mit einem Blutaustausch bei den unterschiedlichen Indikationen erzielt werden sollen, gibt Tab. 8 auf Seite 25.

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv wurde die ATT zur Behandlung des Morbus Hämolyticus Neonatorum, der idiopathischen Hyperbilirubinämie, des Atemnotsyndroms der FG, der Retention harnpflichtiger Substanzen und der septischen Infektion des NG eingesetzt. Eine disseminierte intravasale Gerinnung wurde in Zusammenhang mit dem septischen Schock behandelt.

4.3. Theoretische und experimentell belegte positive Effekte der ATT bei den untersuchten Krankheitsbildern

4.3.1. Morbus Hämolyticus Neonatorum

Der pathologisch gesteigerte Abbau von Erythrozyten im Gefolge einer Rh- oder ABO-Inkompatibilität wird

durch die Unreife des Leberparenchyms aggraviert, die die Bilirubinkonzentration im Serum in stärkerem Maße als beim Erwachsenen ansteigen läßt. Das indirekte, lipoidlösliche Bilirubin wird in der unreifen kindlichen Leber nicht genügend schnell metabolisiert und als Folge dieser mangelhaften Glukuronidbildung tritt das freie Bilirubin in das Parenchym der Organe über, wo es - insbesondere im Gehirn - durch seine zytotoxische Wirkung Schäden verursacht.

Das Polačekdiagramm gibt die kritische Konzentration des indirekten Bilirubins in Abhängigkeit vom Lebensalter des Kindes an. Wenn die kritische Konzentration, bei der Zellschäden auftreten können, überschritten wird (bei NG etwa 20 mg/100 ml, bei FG 18 mg/100 ml), ist die Indikation zu einer ATT zu stellen.

Mit dem kindlichen Blut werden zirkulierende AK, antikörperbeladene Erythrozyten, zerstörte Erythrozyten, und das Bilirubin entfernt. Mit dem Spenderblut erhält das Kind funktionstüchtige, nicht sensibilisierte Erythrozyten. Diese besitzen höhere Konzentrationen an ATP, 2,3-DPG und das HbA gibt leichter Sauerstoff an das Gewebe ab (12, 28, 46). Durch die ATT wurde die frühere Letalität des Morbus Hämolyticus Neonatorum von 80 % auf unter 10 % gesenkt und das fatale Krankheitsbild des Kernikterus mit Schwerhörigkeit, Krämpfen, Intelligenzschwäche und neurologischen Ausfällen gehört heute schon fast der Vergangenheit an.

Indikation zur ATT	Therapeutische Ziele	
	Ausschwemmung von:	Zufuhr von:
Morbus Häolyticus Neonatorum bei: Rh-Inkompatibilität ABO-Inkompatibilität	zirkulierenden AK AK-beladenen Ery- throzyten	funktionstüchtigen, nicht sensibilisier- ten Erythrozyten:
	zerstörten Ery- throzyten Bilirubin	bessere Gewebsoxy- genierung durch HbA, 2,3-DPG, ATP
Idiopathische Hyper- bilirubinämie	Bilirubin	HbA, 2,3-DPG, ATP
Retention harnpflich- tiger Substanzen	harnpflichtigen Substanzen	Gerinnungsfaktoren
	toxischen Eiweiß- abbauprodukten hämolysierten Erythrozyten knochenmarkshem- menden Substanzen	bei Anämie: zellu- lären Bestandteilen
Atemnotsyndrom des Frühgeborenen	endothelschädigen- de Faktoren	bessere Gewebsoxy- genierung durch HbA- Blut:
	Substanzen, die durch Endothel- schädigung frei- gesetzt werden (hyaline Membranen?)	Erhöhung des ATP und 2,3-DPG
Disseminierte intravasale Ge- rinnung	Substanzen, die den erhöhten Umsatz an Gerinnungsfaktoren aufrechterhalten	Gerinnungsfaktoren
	geschädigten PMNs, die Gewebsthrombo- kinase freisetzen	Thrombozyten

Tab. 8: Positive Effekte der ATT im Bereich der Neonatologie.

4.3.2. Idiopathische Hyperbilirubinämie

Die idiopathische oder transitorische, nicht anti-körperbedingte Hyperbilirubinämie ist besonders beim FG häufig. Hämolysezeichen wie beim Morbus Hämolyticus Neonatorum fehlen hier. Wahrscheinlich sind die kindliche Ausscheidungsschwäche der Leber für Bilirubin infolge des Glukuronyltransferasemangels und die noch unzureichende Albuminsynthese zusammen mit einer verstärkten Blutmauserung verantwortlich für die Erhöhung des indirekten Bilirubins. Ziel des Blutaustausches bei der idiopathischen Hyperbilirubinämie ist die Vermeidung des Kernikterus durch Elution des freien Bilirubins (46, 100).

4.3.3. Retention harnpflichtiger Substanzen

Das Unvermögen der Niere, harnpflichtige Substanzen auszuschcheiden, führt zu einem Anstieg von Serumharnstoff, Kreatinin, Harnsäure und von anderen intermediären Eiweißabbauprodukten. Elektrolytverschiebungen führen zu peripheren und zentralen Ödemen und zur Gefahr des Herzstillstands. Durch eine ATT versucht man, azotämische Stoffe und - über den Effekt einer alleinigen Dialyse hinaus - hämolysierte Erythrozyten auszuschwemmen und durch Zufuhr von Gerinnungsfaktoren der urämischen Blutungsneigung zu begegnen.

4.3.4. Atemnotsyndrom des Frühgeborenen

Beim Atemnotsyndrom kommt es im Gefolge der anaeroben Glykolyse zu einer metabolischen Azidose, durch die behinderte Ventilation und Diffusion zu einer respiratorischen Azidose. Die konsekutive Vasokonstriktion im Lungenkapillarbett leitet einen Circulus vitiosus ein, den es durch Gabe von Bikarbonat und Sauerstoff zu durchbrechen gilt. Eine ATT kann

diese Therapie wesentlich unterstützen: das Blut des NG mit HbF wird durch Erwachsenenblut ersetzt, das HbA enthält und eine geringere Sauerstoffaffinität aufweist zusammen mit höheren Konzentrationen an 2,3-DPG und ATP. Dadurch kommt es trotz einer weiterbestehenden Azidose zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve mit einer besseren Sauerstoffversorgung des Gewebes (28, 43, 44, 46, 72, 134).

Zusätzlich diskutiert man die Entfernung von endothelschädigenden Faktoren oder von Substanzen, die durch Endothelschädigung freigesetzt werden (68). Eventuell könnte dadurch der Bildung von hyalinen Membranen begegnet werden.

4.3.5. Disseminierte intravasale Gerinnung

Die disseminierte intravasale Gerinnung ist eine relativ häufige und gefürchtete Komplikation der gramnegativen Sepsis. Eine alleinige Schocktherapie und die Zufuhr von Heparin, später auch von Gerinnungsfaktoren, zeigt bei Kindern oft unbefriedigende Ergebnisse, zumal der Verlauf nicht selten fulminant ist. Durch die Wirkung von Endotoxin wird aus den Granulozyten Thrombokinase frei, die über die Aktivierung der Gerinnungskaskade die intravasale Gerinnung verstärkt (114).

Ziel einer ATT mit ACD- oder Heparinblut (300 bis 400 IE/ml) ist die Durchbrechung der Gerinnungsvorgänge durch Substitution von Gerinnungsfaktoren und Elution von Substanzen, die den erhöhten Umsatz an Gerinnungsfaktoren aufrechterhalten.

Verschiedene Untersucher berichten eine Normalisierung oder Besserung der Gerinnungsvorgänge: Normalisierung der PTT und Thrombinzeit; der Quickwert und die Faktoren des Prothrombinkomplexes waren nach dem Blutaustausch erhöht (28, 62, 71, 93).

4.3.6. Sepsis

4.3.6.1. Die Veränderung des Immunsystems des NG bei Sepsis.

NG, FG und pränatal dystrophe Kinder sind in erhöhtem Maße sepsisgefährdet.

Im Verlauf einer Sepsis werden immunologische Faktoren verbraucht, wodurch die physiologischerweise insuffiziente Infektabwehr des NG zusätzlich geschwächt wird. So sind bei schwerer gramnegativer Sepsis mit Schock oder letalem Ausgang die C_3 -Spiegel erniedrigt (31). Andersen und Mitarbeiter fanden, daß die spontane Reduktionsrate im NBT-Test bei Kindern mit Sepsis signifikant erniedrigt ist. Die Aktivität von Granulozyten im Hexosemonophosphat-Shunt ist nach Stimulation bei septischen Kindern ebenfalls erniedrigt (9). Solberg und Hellum fanden eine verminderte bakterizide Aktivität neutrophiler Granulozyten, die von Patienten mit einer bakteriellen Infektion stammten. Die Verbesserung der Granulozytenfunktion ging parallel mit der Besserung des klinischen Bildes (160).

Die Phagozytosekapazität leukozytärer Zellen steigt mit deren Reifungsgrad (11). Beim Metamyelozyten ist sie noch sehr unzureichend ausgebildet, während sie bei den reifen polymorphkernigen Leukozyten ein Maximum erreicht hat. Solberg und Hellum vermuten, daß die Linksverschiebung im Blutbild im Rahmen einer Sepsis zu dem von ihnen nachgewiesenen Bakteriziddefekt beiträgt (160).

4.3.6.2. Positive Effekte der ATT aus immunologischer Sicht bei einer Sepsis.

Die folgenden Überlegungen basieren auf der Vorstellung, daß durch eine ATT:

- a) infektionsbedingte, resistenzmindernde Blutbestandteile eluiert werden,
- b) das aus immunologischer Sicht minderwertige Blut des Kindes durch hochwertiges, immunologisch reifes Blut des Erwachsenen ersetzt wird.

ad a) Schon 1924 wies Robertson eine Reduktion der Keimzahl im strömenden Blut im Verlauf einer ATT bei Pneumokokkensepsis nach (146). Die durch eine ATT signifikant erhöhte Überlebensrate von Kaninchen, denen zuvor intravasal Endotoxin injiziert worden war, führen Nakamura et al. auf eine verminderte Empfindlichkeit der peripheren Gefäße gegenüber Katecholaminen zurück. Sie vermuten, daß ein Endotoxininhibitor mit dem Spenderblut transfundiert wird (125). Bei gramnegativen Bakteriämien wird diskutiert, daß das retikuloendotheliale System durch Endotoxin so stimuliert wird, daß es seiner Clearancefunktion, vor allem in Hinsicht auf die durch die disseminierte intravasale Gerinnung bedingten Fibrinmonomere, nicht mehr nachkommen kann. Oder daß die Überladung des retikuloendothelialen Systems mit Fibrinmonomerkomplexen zu einer eingeschränkten Phagozytosefähigkeit gegenüber den durch die Sepsis hervorgerufenen Produkten führt. Folge davon ist die Akkumulation zirkulierender hämostatisch aktiver Produkte, die die intravasalen Gerinnungsvorgänge aufrechterhalten (76, 114). Durch eine ATT könnte die Akkumulation der Substanzen durchbrochen und die Häufigkeit eines septischen Schocks erniedrigt werden.

ad b) Zelluläre und humorale Bestandteile des Immunsystems werden auf das NG im Rahmen des Blut-austausches übertragen.

Bei T-Lymphozyten postuliert man die Übertragung einer T-Zellinformation über Transferfaktoren: in der 2. und 3. Lebenswoche reagieren NG, denen Blut tuberkulinpositiver Spender übertragen worden war, stärker als Kontrollkinder auf die Injektion von Alttuberkulin (82, 154).

Im Verlauf einer Sepsis kommt es nach Baehner zu einer Linksverschiebung im Blutbild und damit zu einer Abnahme der granulozytären Phagozytoseleistung (11). Die Übertragung reifer Spendergranulozyten könnte diese relative Abwehrschwäche beheben. Buchholz berichtete, daß bei infizierten granulopenischen Patienten die Sepsis nach mehrmaligen Granulozytentransfusionen abklang, obwohl 1 Stunde nach der Transfusion nur noch 5 % der transfundierten Zellen im Empfängerblut nachweisbar waren (26). Eine Erklärung für diese Beobachtung fehlt jedoch.

Wie bereits ausgeführt, besitzen NG und insbesondere FG niedrige Konzentrationen an IgM, IgA, C₃, C₅, Properidin, Faktor B, CH₅₀ und die spezifischen Antikörpertiter sind sehr niedrig. Das Spenderblut enthält diese Komponenten in normaler Konzentration. Man kann sich leicht vorstellen, daß durch die Übertragung hochwertigen Erwachsenenblutes das Defizit an diesen humoralen Substanzen behoben werden kann.

So wies Miller nach, daß ein funktioneller Defekt von C₅ durch Zugabe von C₅-haltigem Serum, das nicht älter als 24 Stunden war, korrigiert werden konnte (118).

In Abhängigkeit vom Antikörperstatus des Spenders waren nach einer Bluttransfusion bei Patienten mit einer Streptokokkensepsis die Antikörpertiter gegen Streptokokken stark erhöht (158).

Die Komplementspiegel sind nach einer ATT signifikant erhöht (126) ebenso wie die Konzentrationen an IgM und IgA (142).

Nach Gluck und Silverman werden transfundierte Antigene selektiv auf der Zellmembran von Makrophagen eingefangen und stimulieren damit das Immunsystem zur Bildung von AK (64).

Zusammenfassend kann man sagen, daß es durch die ATT im Rahmen einer Sepsis zu einer Toxin- und Keimverminderung im strömenden Blut, zur Beseitigung der Verbrauchskoagulopathie, zur immunologischen Komplettierung bei gleichzeitiger Behandlung der oft bei einer Sepsis auftretenden Anämie und Hyperbilirubinämie kommt. Tab. 9 gibt einen Überblick über die positiven Effekte einer ATT bei einer NG-Sepsis.

Zellsystem	Prinzip	Effekt
T-Lymphozyten	T-Zellmedia- toren	Übertragung spezifischer Immunität durch T-Zellin- formation
B-Lymphozyten	IgM, IgA	Toxinneutralisation-Kom- plementaktivierung, Stimu- lierung der Immunantwort
Komplement, Properidin, Faktor B	Opsonisierung	Phagozytose, Zytolyse
Granulozyten	Phagozyten	reife Granulozyten
Erythrozyten	HbA, 2,3-DPG ATP	bessere Gewebsoxygenierung
Gerinnungssystem	Substitution	Gerinnungsfaktoren, Thrombozyten
IgM, IgA, spe- zifische Anti- körper	Antigen-Anti- körperreaktion	Konzentrationserhöhung, breites Spektrum des Er- wachsenen
chemotaktische Substanzen	Chemotaxis	Infektlokalisation

Tab. 9: Nachgewiesene und denkbare positive Effekte einer ATT in der Behandlung der NG-Sepsis.

4.4. Potentielle Gefahren der ATT

4.4.1. Die ATT - keine gefahrlose Therapiemethode

Das bisher über die ATT Gesagte mag den Eindruck erwecken, daß die ATT eine leicht zu handhabende Therapiemethode sei, die bedenkenlos zur Behandlung sehr vieler Krankheitsbilder eingesetzt werden kann.

Es darf dabei jedoch nicht übersehen werden, daß es sich bei der ATT nicht nur um die Infusion einer eben benötigten physiologischen Lösung handelt, sondern um eine Art Transplantation mit einer vorübergehenden oder - im schlechteren Falle - einer dauernden Ansiedlung des Transplantates im Empfängerorganismus.

4.4.2. Allgemeine Komplikationen der ATT

Bei etwa 0,1 % der ATT kommt es zu einem lebensbedrohlichen Transfusionszwischenfall (25). Tab. 10 gibt einen Überblick über die allgemeinen Komplikationen der ATT, von denen die wichtigsten hier kurz erläutert werden sollen.

Auf die Frage, ob man frisches Heparinblut oder gelagerte ACD-Konserven für den Blutaustausch in der Pädiatrie verwenden soll, wird später eingegangen.

4.4.2.1. Kreislaufüberlastung

Wird zu viel, zu schnell, oder einem kardial dekompensierten Patienten eine normale Menge Blut transfundiert, so kommt es nach 1 bis 24 Stunden zu Husten, Dyspnoe, Zyanose oder zum Tod durch Lungenödem. Die Gefahr der Übertransfusion ist vor allem bei FG, dystrophen und Kindern mit Herzfehlern sehr groß.

Ursache	Wirkungsart	Effekt
Methodisch bedingte Komplikationen	kaltes Blut	Kollaps
	Luftembolie	Herzversagen
	Kreislaufüberlastung	Herzschwäche, Lungenödem
Komplikationen durch den Katheterismus	Thrombose	Gefäßobliteration (Portalvene)
	Hämatom an der Einstichstelle	Phlegmone
	kontaminiertes Infusionsbesteck	Bakteriämie, Omphalitis, Thrombophlebitis
Komplikationen durch im Transfusionsblut befindliche Faktoren	hämolytische Transfusionsreaktion	Schock, akutes Nierenversagen
	allergische Transfusionsreaktion	Urticaria, angioneurotisches Ödem
	Isoimmunisierung	verkürzte Überlebenszeit zellulärer Blutbestandteile
	bakterielle Kontamination	Bakteriämie, Sepsis
	Pyrogene	Schüttelfrost, Kollaps
Intoxikationen	Citrat	Herzstillstand
	Kalium	Herzstillstand
	Wasserstoffionen	Elektrolytverschiebungen
Spätkomplikationen	Serumhepatitis	Lebernekrose, Leberzirrhose
	spezielle Infektionen	Treponemen, Malaria, Brucellose, Zytomegalie
	nekrotisierende Enterocolitis	Darmperforation
	retrolentale Fibroplasie des FG	Erblindung
	Hämosiderose	Parenchyminsuffizienz

Tab. 10: Allgemeine Gefahren der ATT.

4.4.2.2. Allergisch bedingte Transfusionsreaktionen

Eine allergische Reaktion infolge einer Unverträglichkeit von Eiweißkörpern tritt in Form einer Urticaria, eines angioneurotischen oder eines Glottisödems auf. Verantwortlich dafür sind Heteroproteine wie Immunantikörper vom Anti-Gammaglobulintyp (81, 123, 138).

4.4.2.3. Durch Isoimmunisierung bedingte Transfusionsreaktionen

0,5 bis 1 % der Patienten werden durch eine Bluttransfusion gegen erythrozytäre und bis zu 10 % gegen leukozytäre bzw. thrombozytäre Merkmale sensibilisiert. 20 % aller Frauen mit mehrfachen Schwangerschaften und 60 % aller polytransfundierten Patienten besitzen Isoagglutinine gegen Leukozyten (25, 138). Der Krankheitsverlauf ist gekennzeichnet durch Tachykardie, Blutdruckanstieg, Kopfschmerzen, Schüttelfrost und raschem Temperaturanstieg.

4.4.2.4. Hämolytischer Transfusionszwischenfall

Bei einer Blutgruppenunverträglichkeit zwischen Spender und Empfänger kommt es zur intravasalen Hämolyse, deren Stärke abhängig ist von der Menge der Isoagglutinine und der irregulären AK. Während im ABO-System durch die Komplementaktivierung eine Sofortreaktion zu erwarten ist, treten die Symptome im Rh, Kell, Duff, M und S-System erst nach mehreren Stunden auf. Frühsymptome sind Kreuz- und Lendenschmerzen mit Atemnot und Schüttelfrost, während Schock und akutes Nierenversagen gefürchtete Spätkomplikationen sind (25, 138).

4.4.2.5. Pyrogene

Pyrogene Substanzen kommen vor allem in gramnegativen Stäbchen vor. Obwohl die in der Konserve befindlichen Bakterien durch Sterilisationsmaßnahmen

abgetötet werden, können diese Substanzen (Hexosamine, Polypeptide, Oligo- und Polysaccharide) nicht entfernt werden und rufen beim Empfänger Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen und Kollaps hervor (25).

4.4.2.6. Bakteriämie

Bei etwa 10 % der ATT kann eine transitorische Bakteriämie nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Sepsis und der transfusionsbedingten Bakteriämie war jedoch nicht vorhanden (129)!

Eine bakterielle Kontamination des Spenderblutes ist besonders gefährlich bei gramnegativen Keimen, da diese auch bei niedrigen Temperaturen wachsen und Endotoxine produzieren können. Die Konserve wird dadurch nicht sichtbar verändert (25, 73).

4.4.2.7. Transfusionsbedingte Infektionen

Bei etwa 4 % aller Transfusionen wird eine Serumhepatitis übertragen. Als Blutspender bilden gesunde Virusträger, von denen mangels optimaler Technik nur ein kleiner Teil erfaßt wird, die Hauptursache von Transfusionshepatitiden.

Obwohl praktisch jeder Erreger durch eine Bluttransfusion übertragen werden kann, werden in der Konserve viele Keime abgetötet: Treponemen sterben bereits nach 48 Stunden Lagerung bei 4° C ab, während bei Malaria und Brucellose selbst eine dreiwöchige Lagerung keinen sicheren Infektionsschutz bietet (25).

4.4.3. Gefahren der ATT aus immunologischer Sicht

4.4.3.1. Austauschbedingte Granulozytopenie

NG und FG zeigen im Gegensatz zu Erwachsenen und älteren Kindern eine transitorische Neutropenie während der ATT.

In der ersten Phase der ATT fallen die Leukozyten

entsprechend ihrer Ausgangskonzentration ab, bis ein steady state erreicht ist, am 8. Tag nach dem Blutaustausch sind wieder die Ausgangswerte erreicht. Der Anstieg ist durch reife Granulozyten verursacht, so daß als Ursache der transitorischen Neutropenie angenommen wird, daß der Granulozytenpool NG nicht so groß und so rasch mobilisierbar ist wie bei älteren Kindern und Erwachsenen. Spendergranulozyten überleben dagegen in Abhängigkeit von ihrer Antigenität nur wenige Stunden im Empfängerorganismus. Sie sind nach 24 Stunden Lagerung unter normalen Blutbankbedingungen so verändert, daß sie beinahe ebenso schnell aus dem zirkulierenden Blut entfernt werden wie sie infundiert werden (11,25, 152, 180). Tab. 11 gibt einen Überblick über die Lebenszeiten zellulärer Bestandteile des Spenderblutes im Empfängerorganismus. Eine HLA-Sensibilisierung im Gefolge meist mehrfacher Transfusionen mit HLA-inkompatiblem Blut führt zum raschen Zerfall der Granulozyten und zum Posttransfusionssyndrom. Die Sequestrierung inkompatibler Granulozyten in den Alveolargefäßen der Lunge unter Bildung granulozytärer Mikrothromben führt zu Fieber, Schüttelfrost, Husten, Tachykardie, Dyspnoe mit einem meist tödlich verlaufenden Lungenödem (30, 178).

Transfundierte Zellen	Überlebenszeit im Empfängerorganismus
Granulozyten	1/2 bis 3 Stunden
Thrombozyten	3 bis 4 Tage
Monozyten	wenige Stunden (3 Stunden)
Lymphozyten	1 % nach 3 Wochen bis zu maximal 50 Tagen
Erythrozyten	80 bis 100 Tage

Tab. 11: Überlebenszeiten von Spenderzellen im Empfängerorganismus.

4.4.3.2. Austauschbedingte Hypogammaglobulinämie

Als Ursache für die gestörte AK-Bildung bei Kindern im Gefolge einer ATT führt man eine Toleranzentwicklung gegenüber HLA-Antigenen oder eine Blockierung des RES durch die austauschbedingten fremden Zellelemente an. So ist die IgG-Produktion bis zum 12. Monat nach der ATT vermindert, die IgA-Produktion bis zum 3. Monat.

Die IgM-Produktion war dagegen durch die Zufuhr verschiedener Typen von Spenderantigenen stimuliert worden. Der IgM-Spiegel blieb bis zum 3. Monat nach dem Blutaustausch erhöht. Dies könnte mit der Grund für die - trotz der Hypogammaglobulinämie - nicht signifikant erhöhte Infektanfälligkeit sein (10, 108, 127).

4.4.3.3. graft-versus-host reaction

Spenderlymphozyten überleben bis zu 50 Tagen im Empfängerorganismus. Da diese lebenden, immunkompetenten T-Lymphozyten des Spenders in der Lage sind, über T-Zell-Mediatorsubstanzen zellvermittelte Immunität auf den Empfänger zu übertragen, können sie sowohl einen positiven Einfluß auf den Verlauf der Infektion nehmen, oder aber zu einem sehr schweren Krankheitsbild führen: der graft-versus-host reaction. Die fremden Lymphozyten werden vor allem bei Patienten mit physiologischen oder erworbenen Immunmangelzuständen oder bei Kindern nach intrauteriner Transfusion nicht mehr als fremd erkannt, sondern vom Empfänger toleriert. Der Organismus kann mit seinem Abwehrsystem die fremden Zellen nicht vernichten und diese richten ihre destruierende Aktivität gegen ihren Wirtsorganismus.

Diagnostisch ist für dieses nicht leicht abzuklärende Krankheitsbild richtungsweisend: 1 bis 2 Wo-

chen nach der ATT hohes Fieber, Erbrechen, Diarrhoe, morbilliformes Exanthem, Panzytopenie, Lymphknoten- und Thymusinvolution und ein Chirmärismus genetischer Marker (82, 116, 136).

Tab. 12 faßt die immunologischen Gefahren seiner ATT zusammen.

Zellsystem	Prinzip	Effekt
T-Lymphozyten	non-self-Erkennung gestört	graft-versus-host reaction
B-Lymphozyten	Antikörperbildung über Rückkopplung gestört	Hypogammaglobulinämie
Granulozyten	HLA-Sensibilisierung	verkürzte Granulozytenhalbwertszeit und Posttransfusionssyndrom

Tab. 12: Mögliche Gefahren der ATT unter Berücksichtigung immunologischer Mechanismen.

II. Versuchsdurchführung, Ergebnisse

1. Material, Methoden, Patientengut

1.1. Material für die Durchführung der Versuche

Aqua pro injectione, steril und pyrogenfrei	E. Braun, Melsungen, Med. Pharm.
Phosphate buffered saline, sterile, ph 7,2; without magnesium and calcium	Flow Laboratories, Bonn
Isotonische Kochsalzlösung, steril und pyrogenfrei	Fresenius, Hamburg
Hank's buffered salt solu- tion, ph 7,3; steril und pyrogenfrei	Flow Laboratories, Bonn
Liquemin ^R 25.000	Hoffmann - La Roche, Grenzach
Makrodex ^R	Knoll AG, Ludwigshafen
Biseko ^R , Serumkonserve	Biotest 8 Serum-Insti- tut, Frankfurt/Main
Standard - I - Nähragar, Art. Nr. 7881	E. Merck, Darmstadt
Standard - I - Nährbouillon, Art. Nr. 7882	E. Merck, Darmstadt
Plastikröhrchen 9 R (14/92)	Fa. Boll, München
Siliconised plastic tubes, No. 2025, 15 x 125 mm, with screw cap	Falcon-Werke
Siliconised plastic tubes, No. 2027, 13 x 100 mm, with screw cap	Falcon-Werke
Tri-Partigen ^R , Immundiffu- sionsplatten	Behring-Werke, Marburg/Lahn
Spektrophotometer	Coleman, Maywood, USA
Labofuge	Heräus-Christ, Osterode
Bakterienfilter No. 120-0020: 0,20 micron membrane, plain	Nalge, Rochester, USA

1.2. Methode des Phagozytose-Bakterizidietests

Um die Phagozytose und intrazelluläre Bakterienabtötung durch Granulozyten und die Opsonisierungsfähigkeit von verschiedenen Seren miteinander vergleichen zu können, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Phagozytose-Bakterizidietest

- Bestimmung von IgG, IgM, IgA und C_{3c} anhand von Immundiffusionsplatten.

1.2.1. Aussagekraft des Phagozytose-Bakterizidietests

Der Phagozytose-Bakterizidietest nach der Methode von Quie et al. (143) gibt Auskunft über die Phagozytose und intrazelluläre Abtötung von Bakterien durch polymorphkernige Granulozyten und über das Opsonisierungsvermögen eines Serums.

Dabei werden Bakterien mit PMNs und Serum inkubiert und die Anzahl der in dem Ansatz mit Patientenserum und -granulozyten überlebenden Bakterien im Vergleich mit einem Kontrollserum und -granulozyten bestimmt. Je mehr Bakterien dabei in einer bestimmten Zeiteinheit abgetötet werden, desto besser sind die Bakterizidie des Granulozyten und die Opsonisierungskapazität des Serums, desto besser ist somit die Infektabwehr des Patienten für diese beiden Systeme.

1.3. Versuchsanordnung

1.3.1. Herstellung der Bakteriensuspension

Als Testbakterien dienten für unsere Untersuchungen Bakterien der Gattungen *Staphylococcus aureus* (S 10004) und *Serratia marcescens*. Beide Erreger werden opsonisiert, d.h. durch spezifische und unspezifische Serumfaktoren für die Phagozytose vorbereitet. Damit erfüllen sie eine unabdingbare Voraussetzung, ohne die sie für diesen Testansatz nicht verwendet werden könnten, wie z.B. Bakterien,

die vorwiegend durch spezifische AK lysiert werden oder über Mechanismen des T-Zellsystems abgetötet werden.

Am Vorabend des Tests werden die Bakterien von der Agarplatte in 5 ml Standard-Nährbouillon überimpft und über Nacht ca. 15 Stunden bei 37°C bebrütet. Die Bouillon wird dann 10 Minuten bei 10.000 U/min zentrifugiert, der Überstand verworfen, die sedimentierten Bakterien im Whirlmix aufgewirbelt. Auf die gleiche Art werden die Bakterien noch zweimal in Phosphatpuffer gewaschen und in Hank'scher Lösung verdünnt. Diese Suspension wird dann im Photometer bei 620 nm auf eine Extinktion von $E = 0,6$ eingestellt.

0,3 ml dieser Suspension werden mit 4,7 ml Hank'scher Lösung verdünnt und anschließend im Eiswasser aufbewahrt, wodurch das Weiterwachsen der Bakterien verhindert wird. Die Bakterienlösung enthält zu diesem Zeitpunkt etwa $2,5 \times 10^7$ lebende Bakterien.

1.3.2. Gewinnung und Herstellung des Poolserums

Bei jedem Versuch werden ein Pool- und ein Kontrollserum mitgetestet und dienen als Bezugs- und Kontrollwerte.

Das Poolserum, gewonnen von sechs erwachsenen, gesunden Spendern, wird steril in Portionen zu 0,5 ml bei -30°C eingefroren. Am Versuchstag wird es bei Raumtemperatur aufgetaut und mit 2 ml Hank'scher Lösung auf 20 % verdünnt.

Das Einfrieren in Portionen zu 0,5 ml soll öfteres Auftauen und damit den Verlust von labilen Serumbestandteilen vermeiden.

1.3.3. Gewinnung des Kontrollserums

Das Kontrollserum stammt, wie die Kontrollgranulozyten, jeweils von dem gleichen gesunden Erwachsenen. Damit soll ein möglichst konstanter Vergleichsparameter erzielt werden, da in Vorversuchen die Seren von verschiedenen Kontrollpersonen im Phagozytose-Bakterizidietest zwar nur leicht, aber immerhin streuende Ergebnisse zeigten.

1.3.4. Gewinnung des Patientenserums

Wenn das Patientenserum nicht am Tag der Blutabnahme für den Test verwendet wird, wird es, ebenso wie das Kontrollserum bei -30°C eingefroren. Auch hier wird wiederholtes Auftauen vermieden.

1.3.5. Herstellung der Leukozytensuspension

Am Versuchstag werden von der Kontrollperson und - sofern genügend Blut zur Verfügung steht - vom Patienten mit je einer sterilen heparinisierten Plastikspritze (5 IE Liquemin^R, ml Blut) 10 bis 15 mal venöses Blut entnommen. Im Verhältnis 2:1 (Blut zu Makrodex) wird Makrodex^R zugegeben und das Blut mit dem Dextran durch kurzes vorsichtiges Kippen der Spritzen vermischt. Dextran behindert die Aggregation der korpuskulären Blutbestandteile und fördert deren Sedimentation entlang dem sogenannten Dextrangradienten.

Nach dem Durchmischen kann das Blut im Brutschrank bei 37°C 45 Minuten lang sedimentieren.

Über eine sterile Nadel, die um 60° gebogen ist, wird die überstehende Plasmaschicht mit dem Dextran und dem granulozytenhaltigen buffy coat in ein steriles und silikonisiertes Röhrchen abgepreßt und anschließend dreimal gewaschen, d.h. 7 Minuten lang bei 1500 U/min zentrifugiert. Dabei wird das Supernat verworfen und zu dem Sediment, bestehend aus

Granulozyten, Monozyten und vereinzelt noch aus Erythrozyten, 5 ml Hank'scher Lösung gegeben. Nachdem der Überstand zum dritten Mal abpipetiert ist, wird mit Hankscher Lösung auf genau 5 ml aufgefüllt.

Die Zählung der PMNs erfolgt nach Routinemethoden in der Neubauerkammer bei 400facher Vergrößerung. Ihre Anzahl wird mit dem Faktor $2,5 \times 10^5$ multipliziert. Dies ergibt die Anzahl Leukozyten/ml Suspension.

1.4. Versuchsansatz

Folgende Testlösungen bzw. -suspensionen werden dabei unter absolut sterilen Bedingungen verwendet:

1. Leukozytensuspension der Kontrollperson
(5×10^6 PMNs/ml)
2. Leukozytensuspension des Patienten
(5×10^6 PMNs/ml)
3. Kontrollserum (20 %ig)
4. Poolserum (20 %ig)
5. Patientenserum (20 %ig)
6. Phosphatpuffer
7. Bakteriensuspension

Aus diesen Testlösungen werden die Versuchsansätze zusammengestellt. Beim "direkten Test" ist genügend kindliches Blut vorhanden, um Granulozyten daraus gewinnen zu können, während man beim indirekten Test mangels Granulozyten nur die Opsonisierungsfähigkeit des Serums beurteilen kann.

Tab. 13 zeigt die verschiedenen Versuchsansätze.

An- satz	PMNs. 5×10^7 /ml (ml)	Bakterien 2×10^7 /ml (ml)	Serum 20 %ig (ml)	Puffer (ml)	Aqua dest. (ml)	Bakterien Kolonien- zahl
A	0,5 Pat.	0,1	0,4 Pool	0	1	
B	0,5 Pat.	0,1	0,4 Kontr.	0	1	
C	0,5 Pat.	0,1	0,4 Pat.	0	1	
D	0,5 Pat.	0,1	0,4 Pool	0	1	
E	0,5 Kontr.	0,1	0,4 Kontr.	0	1	
F	0,5 Kontr.	0,1	0,4 Pat.	0	1	Zeitpunkt t_0 = Ver- suchsbeginn
G	0	0,1	0,4 Pool	0,5	1	
H	0	0,1	0,4 Kontr.	0,5	1	
I	0	0,1	0,4 Pat.	0,5	1	
K	0,5 PMNs	0,1	0,3 Serum	0,2	1	
L	0,5 Pat.	0,1	0	0,4	1	
M	0,5 Kontr.	0,1	0	0,4	1	

A Zeitpunkt t_1 = 60 Minuten
B nach Versuchsbeginn

•
•
•

A Zeitpunkt t_2 = 120 Minuten
B nach Versuchsbeginn

•
•
•
M

Tab. 13: Schema des Versuchsansatzes eines Phagozytose-Bakterizidietests. Erläuterungen siehe Text.

Je nach Fragestellung wurde dieses Ansatzschema modifiziert. Die Versuchsansätze bedürfen dabei folgender Erläuterung:

Ansätze A - F: Vergleich von Patienten- und Kontrollgranulozyten und deren intrazellulären Bakterizidie und Phagozytose in Abhängigkeit von unterschiedlichen Serumzusätzen.

Ansätze G - I: Vergleich von Patienten-, Kontroll- und Poolserum ohne Zusatz von PMNs: Darstellung rein serumabhängiger Unterschiede: Serum-, Blut- und Antibiotikagaben.

Ansatz K: Nachweis oder Ausschluß einer Bakteriämie des Patienten oder einer testbedingten bakteriellen Kontamination, wie z.B. durch unsteriles Arbeiten.

Ansätze L- M: Phagozytose oder PMNs ohne Serumzugabe, d.h. ohne Opsonisierung; Abklärung der individuellen Granulozytenfunktion.

1.5. Versuchsdurchführung

Sofort nach dem Einbringen der Bakterien, die als letztes in die Reagenzgläschen gegeben werden, wird der Inhalt gründlich mit dem Whirlmix gemischt. Von jedem Ansatz entnimmt man 0,001 ml mit einer genormten Kapillarpipette und pipettiert sie in sterile Röhrchen mit je 1 ml aqua dest. In diesem hypotonen Milieu werden die PMNs zerstört und alle zu diesem Zeitpunkt noch lebens- und vermehrungsfähigen Bakterien sind frei in dem aqua dest. suspendiert. Nach der ersten Probenentnahme, zum Zeitpunkt Null, werden die Röhrchen bei 37° C horizontal im Brutschrank gerüttelt. Dadurch lagern sich PMNs und Bak-

terien nicht an die Wände der Röhrchen an (diese sind silikonisiert und aus Plastik und vermindern so zusätzlich die Adhäsion). Zellen und Bakterien schweben in der Testlösung, werden dauernd durchgemischt und haben so eine gute Kontaktmöglichkeit. Ein eventueller granulozytärer Chemotaxisdefekt eines Patienten hat so keinen Einfluß auf das Ergebnis des Phagozytose-Bakterizidietests.

Nach 60 und 120 Minuten werden wiederum Proben zu je 0,001 ml entnommen und wie oben beschrieben in 1 ml aqua dest. gelöst. Sofort anschließend werden hiervon 0,05 ml mit einer Blutzuckerpipette entnommen und auf Endo-Agarplatten ausgestrichen. Die Platten werden bis zum nächsten Morgen bei 37° C im Brutschrank bebrütet und die gewachsenen Kolonien ausgezählt. Jede Kolonie entspricht durch die vorgenommenen Verdünnungsschritte 2×10^4 Bakterien. Die durchschnittlichen Anfangskonzentrationen lagen um 250 Kolonien.

Dabei wird vorausgesetzt, daß jedes am Vortag bei der Inkubation nicht abgetötete Bakterium eine Kolonie bildet.

Abb. 6 stellt das Ergebnis eines solchen Tests dar.

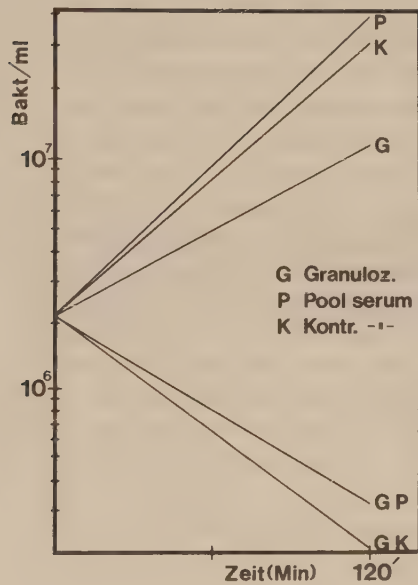


Abb. 6: Halblogarithmische Darstellung der Phagozytose und intrazellulären Abtötung von Staph. aureus durch Granulozyten und Kontroll- bzw. Poolserum.

1.6. Beeinflussung des Testergebnisses durch Antibiotika

Waren bei Patienten vor Entnahme der Blutprobe Antibiotika verabreicht worden, beeinflussten diese das Ergebnis des Phagozytose-Bakterizidietests. Die Anzahl der Bakterien nahm bei den Versuchsansätzen, die Patientenserum enthielten, sehr rasch pro Zeiteinheit ab. In dem Versuchsansatz mit Granulozyten und Patientenserum addiert sich zur Phagozytoseleistung der Granulozyten die bakterizide bzw. bakteriostatische Wirkung des oder der Antibiotika. Wurde nur Serum mit den Bakterien inkubiert, läßt sich aus der Kurve durch die verminderte Bakterienkonzentration erkennen, ob das Serum antibiotikahaltig ist.

1.6.1. Ausschaltung des Antibiotikaeffektes

Selbst geringste Antibiotikakonzentrationen im Patientenserum beeinflussen das Wachstum der Bakterien so, daß die Testergebnisse unbrauchbar werden.

Der Versuch, die Antibiotika durch Ultrafiltration auszuwaschen (Millipore-Filter, hält Moleküle vom Molekulargewicht 10.000 zu 95 % zurück), ergab unbefriedigende Ergebnisse, da es nicht gelang, die Antibiotika völlig zu entfernen: nach dreimaliger Filtration waren immer noch bis zu 7 % der Antibiotika im Serum vorhanden. Mit dem Filtrationsvorgang gingen aber gleichzeitig andere Serumbestandteile verloren oder wurden denaturiert. Auch bei Dialyse und Globulinfällung gehen Serumbestandteile verloren und die Antibiotika können nicht vollständig entfernt werden (Prinz-Hulsmann, L., persönliche Mitteilung, 1977).

Um eine solche Verfälschung der Ergebnisse zu umgehen, wurde gegen die am häufigsten verwendeten Antibiotika mehrfach resistenter Stamm der Gattung *Serratia marcescens* gezüchtet.

1.6.2. Züchtung resistenter Bakterien

15 ml Standard-I-Nähragar werden schräg in je eine Petrischale gegossen, erstarren lassen und dann mit 15 ml Standard-I-Nähragar, dem eine gewisse Konzentration an Antibiotika zugesetzt ist, überschichtet, so daß eine waagrechte Agaroberfläche resultiert (siehe Abb. 7).



Standard -I- Nähragar



Standard -I- Nähragar

(mit Antibiotikazusatz)

Abb. 7: Methode zur Resistenzsteigerung von *Serratia marcescens*. In eine Petrischale wird über einen schräg gegossenen handelsüblichen ein antibiotikahaltiger Nähragar gegossen.

Die resistantesten Bakterienkolonien waren diejenigen, die am weitesten auf den zunehmend dicken und damit zunehmend antibiotikahaltigen, d.h. bakterizid bzw. bakteriostatisch wirksamen Agar vorwuchsen. Sie wurden zwischenzeitlich auf Platten mit Blutagar überimpft und kultiviert. Die Antibiotikakonzentration im Agar wurde mehrmals gesteigert. Dazu fanden die in der Klinik am häufigsten verwendeten Antibiotikakombinationen Verwendung.

1.6.3. Therapeutisch am häufigsten verwendete Antibiotikakombinationen

Kombination I: Aminoglykoside (Sisomycin, Tobramycin, Amikacin) und Cephalosporine (Cefalothin, Cefamandol, Cefuroxim)

Kombination II: Aminoglykoside oder Cephalosporine mit anderen Antibiotika (Ampicillin, Penicillin G, Oxacillin, Lincomycin, Chloramphenicol)

Kombination III: weder Aminoglykoside noch Cephalosporine sondern andere Antibiotika (siehe Kombination II unter "andere Antibiotika").

1.6.4. Vergleich von Staphylococcus aureus und Serratia marcescens im Resistenztest

Die anschließende Resistenzbestimmung im Blättchentest zeigte folgendes Ergebnis:

Staphylococcus aureus (S 10805)

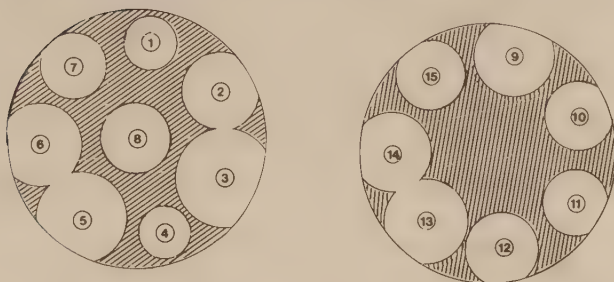
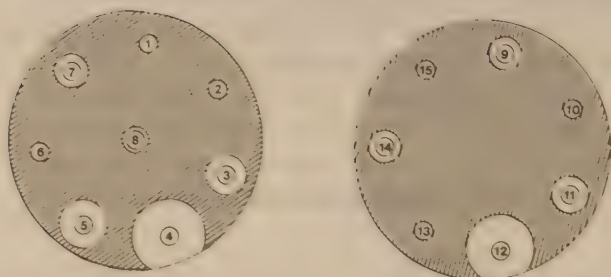


Abb. 8: Resistenzbestimmung im Blättchentest für Staphylococcus aureus. Siehe Legende auf Seite 52.

Serratia marcescens



Staphylococcus aureus

Serratia marcescens

- 1 Lincomycin
- 2 Baktrim
- 3 Penicillin, 10 IE
- 4 Cloxacillin
- 5 Tetracyclin
- 6 Chloramphenicol
- 7 Erythromycin
- 8 Penicillin, 1 IE
- 9 Amikacin
- 10 Tobramycin
- 11 Sisomycin
- 12 Refobacin
- 13 Cefuroxim
- 14 Azlocillin
- 15 Cefamandol

- Ampicillin
- Carbenicillin
- Baktrim
- Nalidixin
- Flavomycin
- Chloramphenicol
- Clindamycin
- Tetracyclin
- Amikacin
- Tobramycin
- Sisomycin
- Cefuroxim
- Azlocillin
- Cefamandol

Abb. 9: Resistenztest für *Serratia marcescens* nach Resistenzzüchtung im Blättchentest.

Trotz der guten Resistenzsteigerung von *Serratia marcescens* durch Züchtung auf antibiotikahaltigem Agar konnten 2 Austauschtransfusionen im Phagozytose-Bakterizidietest nicht ausgewertet werden, da die *Serratia* gegen die verwendeten Antibiotika sensibel waren.

1.6.5. Vergleich von *Staphylococcus aureus* und *Serratia marcescens* im Phagozytose-Bakterizidietest

Um das Verhalten von *Serratia marcescens* und *Staphylococcus aureus* bei einem antibiotikahaltigen Serum vergleichen zu können, wurde antibiotikahaltiges Serum mit einer sehr schlechten Opsonisierungsfähigkeit in einem Testansatz verwendet. Abb. 10 zeigt das Ergebnis dieses Tests.

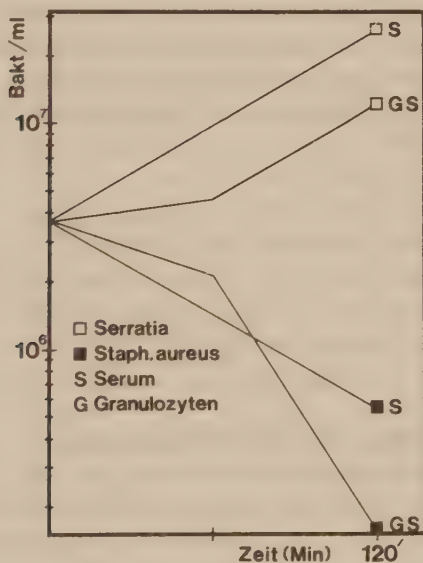


Abb. 10: Das Verhalten von *Serratia marcescens* und *Staphylococcus aureus* im Phagozytose-Bakterizidietest mit antibiotikahaltigem Serum.

Ein Einfluß der Antibiotika im Serum (der Patient erhielt kurz vor der Blutabnahme 13 mg Gernebcin + 180 mg Cephuroxim) ist nicht mehr zu erkennen. Antibiotika sollen jedoch durch ihre alleinige Anwesenheit die Opsonisierung und Phagozytose von Bakterien beeinflussen. So hemmen Chloramphenicol, Streptomycin und Tetracyclin über eine Aktivitätsdepression die Phagozytose (77, 113, 156). Alle Kinder, die wegen einer Sepsis oder eines Verdachtes auf Sepsis mit einer ATT behandelt wurden, waren bereits mit Antibiotika anbehandelt worden. Durch die ATT wurde ein großer Anteil des frei zirkulierenden Antibiotikums entfernt. Dadurch entsteht ein gewisser Fehler bei der Auswertung des Bakterizidietests. Durch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse unter gleichen Bedingungen kann dieser geringe Fehler in Kauf genommen werden. Nach anderen Untersuchern ist anzunehmen, daß die Chemotherapeutika in Abhängigkeit von ihrer Konzentration in den tiefen Kompartimenten, ihrer Eiweißbindung, Lipophilie oder Hydrophilie, bereits während der ATT in das freie Kompartiment des Blutes zurückdiffundieren. (184).

Da die Antibiotika zu einem hohen Prozentsatz an Proteine gebunden sind, wäre die ideale Lösung, um den Antibiotikaeinfluß auf den Test auszuschließen, die Kombination einer kurzzeitigen Serumdialyse oder einer Proteinfällung des Serums mit der Verwendung eines multiresistenten Bakterienstammes.

1.7. Bestimmung von IgG, IgM, IgA und C₃

Die Konzentrationsbestimmung von IgG, IgM und IgA im Serum erfolgte mit Hilfe von Tri-Partigen-Immundiffusionsplatten, von C₃ mit M-Partigen-Immundiffusionsplatten. Diese Methode entspricht der einfachen radialen Immundiffusion nach Mancini (107). Anhand von

3 Standards wird eine Eichkurve ermittelt und daraus die Werte für die Patientenserum bestimmt. Diese Bestimmungen waren vor allem bei Blutproben, die vor und nach ATT abgenommen wurden, von Interesse, um mögliche Zusammenhänge zwischen Serumproteinkonzentrationen und Opsonisierungseffekten bzw. -defekten und deren Beeinflussung durch eine ATT darzustellen.

1.8. Patientengut

Vom 15. Oktober 1976 bis 30. Juni 1977 wurden die Blutproben für diese Studie gesammelt.

Alle Kinder befanden sich zum Zeitpunkt der Blutabnahme in stationärer Behandlung.

Die meisten Blutproben stammen aus dem Dr. von Hauner'schen Kinderspital, München; das Blut von 12 Kindern mit ATT wurde freundlicherweise von Herrn Dr. Scheffler, Kinderabteilung des Krankenhauses München Harlaching (Leiter Dr. A. Mayser), zur Verfügung gestellt. Zur Erstellung der Neugeborenenengruppe dienten gesunde Neugeborene der II. Frauenklinik München.

Das Patientenkollektiv gliedert sich entsprechend der Fragestellung, unter der es untersucht wurde, folgendermaßen auf:

Fallzahl	Patientengruppe
16	ATT wegen Sepsis bzw. Verdacht auf Sepsis
14	ATT aus hämatologischen und anderen Indikationen
9	wiederholte ATT wegen Sepsis bzw. aus hämatologischen und anderen Indikationen
3	ATT im direkten Test
4	Verlaufskontrollen nach ATT
1	ATT bei kongenitaler Toxoplasmose
25	gesunde Neugeborene
17	pränatal dystrophe, z.T. am Termin geborene NG
7	FG, Blutabnahme vor und nach Gabe einer Serumkonserve (Biseko ^R)
1	Verlaufskontrolle bei einem gesunden NG
1	Verlaufskontrolle bei einem pränatal dystrophen FG
2	Verlaufskontrollen bei FG
10	Fruchtwasseruntersuchungen

Das Kontrollkollektiv der NG, FG und pränatal dystrophen Kinder wurde unausgewählt zusammengestellt. Eine Ausnahme bilden die 7 FG, deren Phagozytose- und Abtötungskapazität jeweils vor und nach Gabe einer Serumkonserve kontrolliert wurde.

Alle Kinder, die wegen Sepsis oder Verdacht auf Sepsis ausgetauscht wurden, waren bereits mit Antibiotika seit verschieden langer Zeit anbehandelt worden, denn die Entscheidung zur ATT wurde in allen Fällen erst dann getroffen, wenn sich unter Chemotherapie inner-

halb weniger Stunden das klinische Bild nicht verbesserte.

Eine kontrollierte Studie wurde dabei nicht angelegt, da es aus ethischen Gründen nicht vertretbar schien, einen Teil der Kinder mit der Diagnose Sepsis nicht mit einer ATT und damit unserer Meinung nach nicht optimal zu behandeln.

Eine weitere Aufgliederung des Patientenkollektivs erfolgt bei den Versuchsergebnissen, soweit es für deren Interpretation hilfreich ist.

1.9. Spenderblut für die ATT

Die Blutkonserven für die ATT wurden vom Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes oder vom Südbayerischen Blutspendedienst in München bezogen.

Für die Gewinnung von "Warmblut" stellten sich gesunde Klinikangestellte zur Verfügung. Verwendet wurden sowohl Erythrozytenkonzentrate, resuspendiert in Plasma, Warmblut (bis maximal 12 Stunden alt), Frischblut, das zwischen 12 und 72 Stunden alt sein kann, und Vollkonserven, die länger als 72 Stunden vor ihrer Verwendung abgenommen wurden.

9 mal wurde Warmblut, 25 mal Frischblut und 3 mal Konservenblut für die ATT verwendet.

2. Testergebnisse, klinische Ergebnisse

2.1. ATT wegen Sepsis und Verdacht auf Sepsis, indirekte Tests

Indikation zur ATT bei allen 16 Patienten war entweder eine gesicherte Sepsis (klinischer Verdacht und positive Blutkultur) oder der Verdacht auf Sepsis, wobei zwar der Nachweis einer Bakteriämie in der Blutkultur nicht gelang, das klinische Bild und die Labordaten diese Diagnose mit großer Wahrscheinlichkeit stellen ließen.

2.1.1. Anamnestische Angaben zu den Patienten

Für die Blutkultur wurde das Blut unter sterilen Kautelen aus einer peripheren Vene abgenommen. In 7 Fällen war die Blutkultur positiv, in einem Fall ergab die stets bei Sepsisverdacht durchgeführte Liquorpunktion mit anschließender Kultur ein positives Ergebnis.

Folgende Erreger konnten nachgewiesen werden (siehe Tab. 14).

Patient	Geschlecht	Material	Isolat
J. :	m	Blutkultur	E. coli
		Liquor	E. coli
A. :	f	Blutkultur	Klebsiella Spezies
St.:	f	Blutkultur	Serratia marcescens
E. :	f	Blutkultur	Staphylococcus epidermidis
K. :	m	Blutkultur	Staphylococcus aureus
H. :	m	Blutkultur	E. coli
N. :	f	Blutkultur	Candida albicans

Tab. 14: In der Blut- und Liquorkultur nachgewiesene Sepsiserreger bei Kindern, die mit einer ATT behandelt wurden (m=männlich, f=weiblich).

Auffallend war der überwiegende Anteil von FG an diesem Kollektiv. Nur ein einziges Kind besaß ein normales Geburtsgewicht und kam termingerecht zur Welt. 11 Kinder waren pränatal dystrophe, 5 frühgeborene Kinder (siehe Tab. 15).

Pat. Nr.	Ge- schlecht	Geboren am	SSW	Dys	Grund- leiden	Geb.- Gew.(g)	ATT am	Bk	Verlauf
1	m	24.10.76	28	x	FG/dys/RDS	960	25.10.76	Ø	± 29.10.76
2	f	14.12.76	27	x	FG/dys/RDS	950	14.01.77	Candida	entl.
3	f	11.01.77	31	x	FG/dys/RDS	1.450	13.01.77	Ø	entl.
4	f	16.03.77	29	Ø	FG/RDS	1.160	16.03.77	Ø	entl.
5	f	12.01.77	27	x	FG/dys	1.000	20.01.77	Ø	± 12.02.77
6	f	28.02.77	32	x	FG/dys	1.080	05.03.77	Ø	± 06.03.77
7	m	25.03.77	36	Ø	FG	2.540	28.03.77	Ø	± 31.03.77
8	m	21.03.77	27	x	FG/RDS	1.080	01.04.77	E. coli Liqu."	entl.
9	f	30.11.76	34	Ø	FG/Tris. 21	2.150	01.12.76	Klebsiella	entl.
10	f	27.01.77	35	x	FG/dys	1.870	01.02.77	Serratia	entl.
11	f	07.10.76	28	x	FG/RDS/ Pneumonie	1.010	23.10.76	Ø	± 24.11.77
12	m	02.03.77	32	Ø	FG/Hyper- bilirub.	1.550	07.03.77	Ø	± 13.04.77
13	f	02.06.77	40	Ø	Asphyxie	3.110	06.06.77	Staph. epid.	entl.
14	m	17.06.77	36	Ø	FG/FW blutig	2.820	17.06.77	Staph. aureus	entl.
15	f	16.05.77	38	Ø	FG/dys Asphyxie	2.800	16.05.77	Ø	± 22.05.77
16	m	09.06.77	28	x	FG/dys	980	11.06.77	E. coli	±

Tab. 15: ATT wegen Sepsis und Verdacht auf Sepsis. Zusammenstellung der wichtigsten anamnestischen und klinischen Daten der Patienten (m=männlich, f=weiblich, FG=Frühgeborenes, dys=pränatal dystrophes Neugeborenes, SSW=Schwangerschaftswoche, ATT=Austauschtransfusion, Ø=Blutkultur negativ).

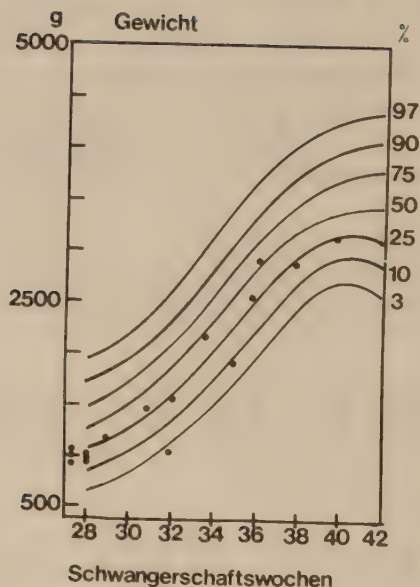


Abb. 11: AIT wegen Sepsis und Verdacht auf Sepsis: Reife und Gestationsalter der Kinder zum Zeitpunkt der Geburt.

Neugeborene, die an einer Infektion leiden, weisen eine verminderte Abwehr gegenüber Bakterien auf. Zu dieser erworbenen immunologischen Insuffizienz addiert sich bei den NG und insbesondere bei den FG und pränatal dystrophen Kindern noch deren endogene, "physiologische Immundefizienz" (siehe I, 3).

Mit dem Phagozytose-Bakterizidietest sollte untersucht werden, ob durch eine AIT mit dem Blut gesunder Erwachsener,

das in immunologischer Hinsicht quantitativ und qualitativ alle Serum- und zellulären Bestandteile enthält, die Abwehrleistung dieser Kinder substituiert, stimuliert oder in anderer Weise gestärkt werden kann.

Dazu wurden folgende Blutproben verglichen:

Patienten vor ATT: das Blut wurde aus dem bereits liegenden Venenkatheter, aber noch vor Gabe des ersten Spenderblutes steril entnommen.

Patienten nach ATT: nachdem die letzte Portion des Spenderblutes zugeführt worden war, wurden ebenfalls aus dem noch liegenden Venenkatheter unter sterilen Kautelen die Blutproben entnommen.

Spenderblut: es wurde während oder unmittelbar nach der ATT steril entnommen.

Diese Blutproben wurden mit Poolserum und Normalserum, das immer von der gleichen Person stammte, verglichen.

Die Aufführung des Poolserums in der Auswertung erübrigt sich, da es sich zeigte, daß die Kontrollwerte reproduzierbare konstante Werte ergaben.

Die Ergebnisse werden - wie in allen folgenden Untersuchungsabschnitten - in absoluten Zahlen und in Prozentzahlen abgegeben. Bei den prozentualen Angaben werden die Bakterienanfangskonzentrationen zum Zeitpunkt Null gleich 100 % gesetzt.

2.1.2. Ergebnisse des "indirekten" Phagozytose-Bakterizidietests

Aus den Einzelwerten der Tab. 16 wurden die folgenden Mittelwerte mit Standardabweichungen ermittelt (siehe Tab. 17).

Statistische Auswertung.

Die statistische Auswertung erfolgte jeweils für die Ansätze Leukozyten + Serum vor ATT und Leuko-

Mittelwerte der Bakterienkolonien		N-Bakterienkolonien nach 120 min. nach 120 min.		N-Phagozytose oder Bakterizidie nach 120 min.	
t_0	(σ)	t_2	(σ)	$t_0 - t_2$	(σ)
Pat. vor ATT (n=16)	210,5	73,25	244,7	152,1	+ 34,1 47,5 + 21,1 89,2
Pat. nach ATT (n=16)	200,0	71,4	75,8	43,7	-124,7 62,3 - 41,8 67,2
Spender für ATT (n=14)	212,5	86,9	36,6	25,7	-165,7 88,1 - 80,9 12,9
Kontrollpersonen (n=16)	201,5	58,6	21,0	9,3	-180,8 56,4 - 89,9 4,96

t_0 = Mittelwerte der Bakterienkolonien zum Zeitpunkt Null (Versuchsbeginn).

t_2 = Mittelwerte der Bakterienkolonien nach 120 min. Inkubation.

N-Bakterienkolonien: Änderung der Bakterienkolonien innerhalb 120 min. Versuchsablauf.

N-Phagozytose oder Bakterizidie: Abnahme der Bakterienkonzentration im Zeitraum 120 min., ausgedrückt in Prozent.

σ : Standardabweichungen der einzelnen Mittelwerte.

Tab. 17: ATT wegen Sepsis und Verdacht auf Sepsis. Darstellung der Mittelwerte der Bakterizidietests von Patienten vor ATT, nach ATT und von Blutspendern für die ATT.

zyten + Serum nach ATT mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Für alle weiteren Bestimmungen wurde der Student's t-Test angewendet. (siehe Tab. 18)

	vor ATT	nach ATT	Spender	Kontrolle
vor ATT (n=16)		<0,001	<0,001	<0,001
nach ATT (n=16)	<0,001		>0,05	<0,01
Spender (n=14)	<0,001	>0,05		<0,05
Kontrolle (n=16)	<0,001	<0,01	<0,05	

Tab. 18: Statistische Auswertung des Einflusses verschiedener Seren auf die Bakterizidie von Kontrollgranulozyten im Phagozytose-Bakterizidietest (die Zahlenangaben entsprechen den p-Werten im Student's t-Test).

Abb. 12 stellt das Ergebnis des Phagozytose-Bakterizidietests graphisch dar.

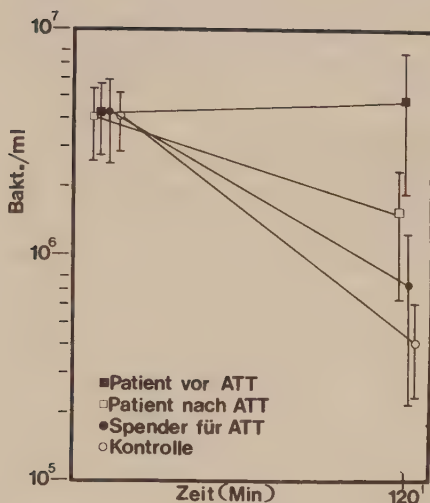


Abb. 12: Halblogarithmische Darstellung der Phagozytose und intrazellulären Abtötung von *Serratia marcescens* durch Kontrollgranulozyten in Abhängigkeit von verschiedenen Serumzugaben: Seren von NG vor und nach ATT wegen Sepsis, Spender- und Kontrollserum.

Serumfunktion der Kontrolle

Das Kontrollserum wies zusammen mit den autologen PMNs die höchste Phagozytose-Bakterizidierate auf mit einem Mittelwert von 89,9 %, d.h. die Anzahl der Bakterienkolonien nahm von 201 um 180 auf 21 Kolonien ab (siehe Tab. 17 und Abb. 12). Eine Kolonie entspricht einem rechnerischen Wert von 2×10^4 Bakterien.

Seren ohne Granulozyten

Die Kurven zeigen alle ein weitgehend gleiches Verhalten: ohne den hemmenden Einfluß der granulozytären Phagozytose wachsen die Bakterien exponentiell. Eine unterschiedliche unspezifische Bakterizidie der getesteten Seren war nicht nachweisbar (siehe Abb. 12).

Patienten vor ATT

Bei 13 der getesteten 16 Patienten war vor der ATT im Vergleich zu der Kontrollperson ein deutliches Opsonisierungsdefizit nachweisbar. Zwei weitere Proben (Patient 9 und 10) lagen nahe dem Kontrollbereich und der Patient Nr. 7 zeigte gegenüber der Kontrollperson eine etwas stärkere Bakterizidiekapazität. Er besaß jedoch für sein Alter relativ hohe IgG-, IgM- und C₃-Spiegel, deren Ursache nachträglich nicht mehr abgeklärt werden konnte. Eventuell liegt ihnen eine intrauterine Infektion oder eine maternofetale Transfusion zugrunde.

Patienten nach ATT

Alle Seren zeigten nach ATT - bis auf den eben erwähnten Patient Nr. 7, Tab. 16 - eine deutlich vermehrte Opsonisierungsfähigkeit, die nicht nur die zahlenmäßige Zunahme der Bakterien unterdrückte, die 21,1 % betrug, sondern auch die ursprüngliche Serumkonzentration an Bakterien um 41,8 % reduzierte. Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Seren vor ATT ($p \leq 0,001$) und nach ATT sowie in der Opsonisierungspotenz der Seren nach ATT und dem Kontrollserum ($p \leq 0,05$). Der Unterschied zwischen dem Serum nach ATT und dem Spenderserum war nicht statistisch signifikant.

Spenderseren

Obwohl sich außer zwischen Spender- und Kontrollserum kein statistisch gesicherter Unterschied zwischen dem Spenderserum und den anderen Seren hin-

sichtlich der Phagozytose feststellen läßt, kann man in Bezug auf die anderen Serumproben dennoch folgendes feststellen: das Spenderserum opsonisiert die Bakterien regelmäßig besser als das Patientenserum, auch nach der ATT, und - je nach Qualität des Spenderblutes - etwas oder sehr viel schlechter als das Kontrollserum.

Bei Patient Nr. 1 wurde für die ATT Warmblut verwendet, was die ausgezeichnete Bakterizidie des Spenderserums im Test erklären kann. Für das Spenderblut, das der Patient Nr. 9 erhielt, konnte das Abnahmedatum nicht ermittelt werden.

Eine Voraussetzung für ein positives Versuchsergebnis ist somit ein Spenderblut, das in immunologischer Hinsicht "hochwertig" ist. Eine direkte Korrelation zwischen dem Alter des transfundierten Blutes und einer Verbesserung der kindlichen Abwehrkraft in Abhängigkeit vom Alter des Blutes konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

2.1.3. Ergebnisse der Immunglobulinbestimmung

Diese Bestimmungen wurden, wie der Phagozytose-Bakterizidietest, mit Serumproben durchgeführt, die vor und unmittelbar nach ATT und vom Spenderblut entnommen wurden.

In Tab. 19 sind die Einzelwerte zusammengestellt. Aus den Einzelwerten der Tab. 19 wurden die Mittelwerte und deren Standardabweichungen errechnet, die in Tab. 20 dargestellt sind.

Pat.	vor ATT				nach ATT				Spender			
Nr.	IgG	IgM	IgA	C ₃	IgG	IgM	IgA	C ₃	IgG	IgM	IgA	C ₃
1	330	56	46	3	760	123	106	30	1220	153	146	30
2	440	109	52	10	740	169	185	44	875	238	272	56
3	365	24	61	10	620	75	131	52	640	83	153	62
4	365	4	0	6	660	41	144	36	680	56	193	52
5	120	46	15	10	365	109	132	25	465	128	165	30
6	140	14	19	0	285	29	156	10	520	56	247	30
7	1370	128	2	67	775	123	145	72	285	112	216	72
8	180	29	16	36	620	128	118	26	1220	186	186	36
9	kein Serum zur Bestimmung mehr vorhanden											
10	465	4	2,5	3	570	109	61	13	760	161	83	25
11	510	50	38	12	900	96	182	32				
12	150	4	0	30	620	82	186	30	740	112	263	30
13	1320	0	4	36	1080	99	93	60	825	131	106	66
14	485	8	36	18	726	78	112	46	930	123	167	62
15	480	40	27	39	480	165	139	52				
16	200	0	0	35	580	80,5	118	68	610	93	160	68

Tab. 19: Ergebnisse der IgG, IgM, IgA und C₃-Bestimmungen in den Serumproben der Spender sowie bei den Patienten vor und nach ATT.

	IgG	(s)	IgM	(s)	IgA	(s)	C ₃	(s)
Pat. vor ATT (n=15)	454,6	390,9	34,4	39,3	21,1	20,8	21,0	18,8
Pat. nach ATT (n=15)	652,1	197,5	100,4	39,0	133,8	35,0	39,7	18,7
Spender für ATT (n=13)	751,5	271,2	129,0	60,0	181,3	56,9	47,6	17,6

Tab. 20: Mittelwerte und Standardabweichungen für IgG, IgM, IgA und C₃ der Serumproben vor und nach ATT sowie von den Blutspendern.

Die Signifikanzberechnung zu den Ergebnissen der Tab. 20, die mit dem t-Test ermittelt wurden, sind in Tab. 21 dargestellt.

	IgG	IgA	IgM	C ₃
Pat. vor/ Pat. nach ATT	$p \geq 0,05$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,05$
Pat. vor ATT/ Spender	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$
Pat. nach ATT/ Spender	$p \geq 0,05$	$p \leq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$

Tab. 21: Signifikanzberechnungen (p-Werte des t-Tests) für Immunglobulin- und Komplementveränderungen bei verschiedenen Testpaarungen.

Die IgG-Konzentrationen zeigen keine nachweisbare Zunahme als Folge der ATT, während bei IgA, IgM und C₃ ein deutlicher Anstieg vorhanden ist. Vergleicht man die Immunglobulin- und C₃-Konzentrationen der Testgruppen miteinander, so läßt sich parallel zu den Ergebnissen des Phagozytose-Killingtests folgendes feststellen: das Serum vor ATT enthält in 13 der 15 Fälle geringere Immunglobulin- und C₃-Spiegel als die Probe, die nach der ATT entnommen wurde, und diese enthält wiederum niedrigere Konzentrationen dieser Serumbestandteile als das Spenderblut. Einer der beiden Patienten (Patient Nr. 7), bei dem die Ausgangskonzentrationen höher als die Konzentrationen im Spenderserum lagen, ist mit dem Patienten identisch, der sich beim Phagozytose-Killingtest ebenfalls nicht in das Kollektiv einordnen ließ. Der zweite Patient (Patient Nr. 13) ist

das gesunde NG, dessen IgG-Konzentration mit 1.320 mg/100 ml Erwachsenenwerte erreicht, während die IgM-Konzentration 0 mg/100 ml betrug (siehe Tab. 19).

Abb. 13 stellt die unterschiedlichen Immunglobulin- und C_3 -Konzentrationen in den Testgruppen nochmals graphisch dar.

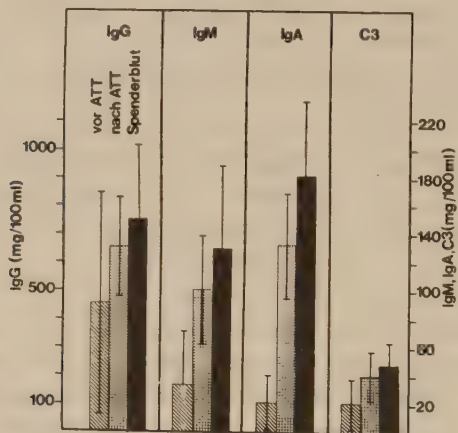


Abb. 13: Immunglobulin- und C_3 -Konzentrationen der Serumproben vor ATT, nach ATT und des Spenders.

schraffiert: vor ATT; Kästchen: nach ATT; schwarz: Spender; Balken: Standardabweichungen.

2.1.4. Blutbild vor und nach ATT

Die Veränderungen der Thrombozytenzahlen, die Gesamtzahl der Leukozyten und der prozentuale Anteil der stabkernigen Granulozyten am Differentialblutbild wurden verfolgt. Tab. 22 gibt einen Überblick über die Blutbildveränderungen im Gefolge der ATT.

Pat.	vor ATT			nach ATT		
Nr.	Thromboz. (pro ml)	Leukoz. (pro ml)	Stabk. (%)	Thromboz. (pro ml)	Leukoz. (pro ml)	Stabk. (%)
1	34 000	n.u.	n.u.	110 000	25 600	7
2	214 000	13 700	2	132 000	6 500	2
3	164 000	7 000	9	101 000	n.u.	n.u.
4	106 000	18 300	10	70 000	15 600	20
5	149 700	8 900	n.u.	105 000	20 600	n.u.
6	17 700	6 500	n.u.	n.u.	2 300	n.u.
7	18 200	n.u.	n.u.	n.u.	5 400	n.u.
8	96 000	5 500	13	4 000	8 500	34
9	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
10	38 000	9 000	n.u.	140 000	9 900	n.u.
11	110 000	5 200	3	41 000	4 800	12
12	140 000	15 800	n.u.	100 000	5 300	n.u.
13	90 000	21 900	20	160 000	8 500	2
14	n.u.	n.u.	n.u.	40 000	9 600	22
15	47 000	7 200	16	88 000	5 400	13

Tab. 22: Blutbildveränderungen vor und nach ATT wegen Sepsis.

n.u. = innerhalb von 12 Stunden vor und nach der ATT wurden keine entsprechenden Untersuchungen durchgeführt.

Bei Patient Nr. 16 waren die zugehörigen Unterlagen nicht auffindbar.

2.1.5. Mortalität der Sepsis

Bei 7 der ausgetauschten Kinder erbrachte die Blutkultur ein positives Ergebnis. Nur eines dieser Kinder starb, und zwar an den Folgen der Sepsis. In der restlichen Gruppe, bei der die Indikation zur ATT aufgrund eines dringenden Sepsisverdachts gestellt wurde, überlebten nur zwei Kinder. Die Todesursachen der übrigen 6 Kinder gliedern sich wie folgt auf:

- A.) sicher an Sepsis gestorben: 1
 - B.) wahrscheinlich an Sepsis gestorben: 2
 - C.) sicher nicht an Sepsis gestorben: 4
- Zu A.) das Kind starb offensichtlich an den Folgen eines septischen Schocks
- Zu B.) Kind 1: ATT am 05.03.77, gest. am 06.03.77
an abszedierender Pneumonie
Kind 2: ATT am 28.03.77, gest. am 31.03.77
an pulmonaler Insuffizienz mit den Anzeichen einer bestehenden Sepsis
- Zu C.) Kind 1: ATT am 20.01.77, gest. am 12.02.77
an pulmonaler Insuffizienz
Kind 2: ATT am 23.10.76, gest. am 24.11.76
an multiplen Blutungen
Kind 3: ATT am 07.03.77, gest. am 13.04.77
an pulmonaler Insuffizienz
Kind 4: ATT am 16.05.77, gest. am 22.05.77
an Hirnventrikelblutung

Damit ergibt sich folgende prozentuale Verteilung:

- A.) sicher an Sepsis gestorben: 12,5 %
- B.) wahrscheinlich an Sepsis gestorben: 12,5 %
- C.) sicher nicht an Sepsis gestorben: 25,0 %
- D.) überlebt: 50,0 %

An Sepsis starben somit bei den mit ATT behandelten Kindern 25 %, 25 % starben nicht an den Folgen der Sepsis, sondern an einem anderen Grundleiden, 50 % überlebten.

Die Letalität der Sepsis lag somit bei 25 %.

Pat. Nr.	Patientenserien vor ATT		Patientenserien nach ATT		Spenderserien		Kontrollserien	
	t_0/t_2	$\Delta\%$	t_0/t_2	$\Delta\%$	t_0/t_2	$\Delta\%$	t_0/t_2	$\Delta\%$
1	206/134	- 34,9	201/ 38	- 81,1	160/29	- 81,9	156/ 16	- 89,7
2	203/410	+101,9	186/109	- 60,6	196/19	- 90,3	196/ 25	- 87,2
3	348/316	- 9,2	298/ 94	- 68,5	356/86	- 75,8	288/ 18	- 93,7
4	286/418	+ 46,1	286/ 88	- 69,2	406/24	- 94,0	288/ 18	- 94,7
5	238/306	+ 28,5	185/ 52	- 71,9	180/34	- 81,1	226/ 26	- 88,5
6	136/184	+ 35,3	139/ 88	- 36,7	144/59	- 59,2	161/ 24	- 85,1
7	164/ 4	- 97,5	146/ 11	- 92,5	164/ 7	- 95,7	171/ 6	- 96,5
8	157/ 93	- 40,7	160/ 28	- 82,5	197/21	- 89,3	156/ 16	- 89,7
9	236/ 47		172/ 32		229/ 9	- 96,0	195/ 29	- 85,1
10	208/ 37	- 82,2	209/ 23	- 89,0	164/32	- 80,5	195/ 29	- 85,1
11	146/211	+ 44,5	224/102	- 54,5	$\emptyset$	$\emptyset$	220/ 10	- 95,4
12	336/402	+ 19,6	356/132	- 62,9	312/86	- 72,4	288/ 18	- 93,7
13	202/488	+141,6	187/147	- 21,4	205/14	- 88,3	186/ 20	- 89,2
14	106/248	+134,0	99/ 61	- 38,4	92/24	- 73,9	106/ 16	- 84,9
15	278/243	- 12,6	264/143	- 54,8	$\emptyset$	$\emptyset$	273/ 46	- 83,2
16	119/374	+214,3	97/ 65	- 33,0	127/58	- 54,3	119/ 15	- 87,4

t_0/t_2 : Abnahme der Kolonienzahl vom Zeitpunkt t_0 (=Null) und nach 120 min. Inkubation, zum Zeitpunkt t_2

$\Delta\%$: Abnahme der Bakterieneinsaat vom Zeitpunkt t_0 bis zum Zeitpunkt t_2 nach 120 min. Inkubation, ausgedrückt in Prozent der ursprünglichen Konzentration.

$\emptyset$: Kein Serum zur Bestimmung vorhanden.

Tab. 16: ATT wegen Sepsis und Verdacht auf Sepsis. Aufstellung der absoluten Werte der

2.2. ATT wegen Blutgruppeninkompatibilitäten und aus anderen Indikationen

2.2.1. Anamnestische Angaben zu den Patienten

Indikation zur ATT war in den meisten dieser Fälle eine Unverträglichkeit in den Blutgruppensystemen oder ein klinisch sehr schlechter Allgemeinzustand, dem man durch Zufuhr von Erwachsenenblut zu bessern versuchte. In einem Fall war die Fehldiagnose "Sepsis" bei einem Kind mit einem hypoplastischen linken Ventrikel Veranlassung zur ATT.

Die Austauschtransfusionen wurden aus folgenden Gründen durchgeführt:

Rhesus-Inkompatibilität:	4
Inkompatibilität im ABO-System:	3
Thrombozytopenie durch Isoimmunisierung:	1
Ikterus Neonatorum unklarer Genese:	2
Fetales Alkoholsyndrom:	1
Retention harnpflichtiger Substanzen:	1
Kombiniertes Herzvitium:	1
Hypoplastischer linker Ventrikel:	1

Sieben der Patienten waren Jungen, vier waren Mädchen. Verglichen mit den wegen Sepsis bzw. Sepsisverdacht ausgetauschten Kindern ist der Anteil der FG und dystrophen Kinder am Patientengut klein, folglich liegt das Geburtsgewicht in dieser Gruppe deutlich höher (siehe Abb. 14).

Vier der Kinder waren zum Termin geboren, drei waren FG und sechs der Kinder FG und/oder dystroph.

Die wichtigsten anamnestischen und klinischen Daten der 13 Kinder sind in Tab. 23 zusammengefaßt.

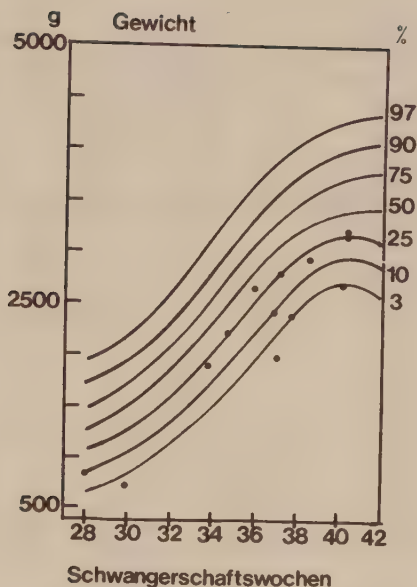


Abb. 14: ATT wegen Blutgruppeninkompatibilität und aus anderen Indikationen: Reife und Gestationsalter der Kinder zum Zeitpunkt der Geburt.

Diese Gruppe der ATT wegen Blutgruppeninkompatibilität und aus anderen Indikationen wurde parallel zu der Gruppe der Sepsisfälle getestet. Wir wollten dabei versuchen, zu folgenden Fragen Stellung zu nehmen:

- besteht ein Phagozytose-Bakterizidiedefizit dieser Kinder im Vergleich zu denen mit Sepsis?
- besteht ein Phagozytose-Bakterizidiedefizit dieser Kinder im Vergleich zur gesunden Kontrollperson?
- falls ein solches Defizit vorhanden ist, läßt es sich durch eine ATT beheben?

Sämtliche Blutproben dieser Versuchsreihe wurden auf die gleiche Art gewonnen wie die der Sepsisgruppe.

Pat.-Nr.	Ge- schlecht	geb.	SSW	Geb.- Gew.	Dys FG NG	Grund- leiden	ATT am:	wegen	gestorben entlassen
1	m	28.11.76	38	2400	Dys	hypoplast.li. Ventrikel, FG Dys	12.01.77	Fehldiag. "Sepsis"	†12.01.77
2	f	20.11.76	37	2720	FG	FG, Ikterus	26.11.76	Ikterus NN	entl.
3	f	07.12.76	37	2400	Dys	FG, Thromboz. Dys	15.12.76	Thromboz. penie, Inkomp.	entl.
4	m	18.03.77	40	3000	x	Rh-Inkomp.	19.03.77	Rh-Inkomp.	entl.
5	m	26.01.77	40	3180	x	Ikterus NN Trisomie 21	01.02.77	Ikterus NN	entl.
6	f	10.01.77	36	2600	x	FG, ABO-Inkomp	10.01.77	ABO-Erythr.	entl.
7	f	31.12.76	30	650	x	FG, Dys, feta- les Alkohols.	10.01.77	RDS	†10.01.77
8	f	11.03.77	34	1900	x	FG, komb. Herz- vitium, Dys	21.03.77	Retention harnpfl. Subst.	†25.03.77
9	m	19.04.77	28	800	x	FG, Dys, RDS Pneu	20.04.77	RDS	†21.04.77
10	m	28.06.77	39	2840	Ø	Rh-Inkomp.	28.06.77	Rh-Ink.	entl.
11	m	21.04.77	40	3200	Ø	BO-Inkomp.	22.04.77	BO-Ink.	entl.
12	f	22.06.77	35	2210	Ø	Rh-Ink., FG	22.06.77	Rh-Ink.	entl.
13	m	13.05.77	37	1980	x	Rh-Inkomp., FG, Dys	13.05.77	Rh-Inkomp.	entl.

Tab. 23: ATT aus hämatologischen und anderen Indikationen: Zusammenstellung der wichtigsten anamnestischen und klinischen Daten.

2.2.2. Ergebnisse des indirekten Phagozytose-Bakterizidie-tests

Aus den Einzelwerten der Tab. 24 wurden die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen ermittelt und in Tab. 25 zusammengefaßt.

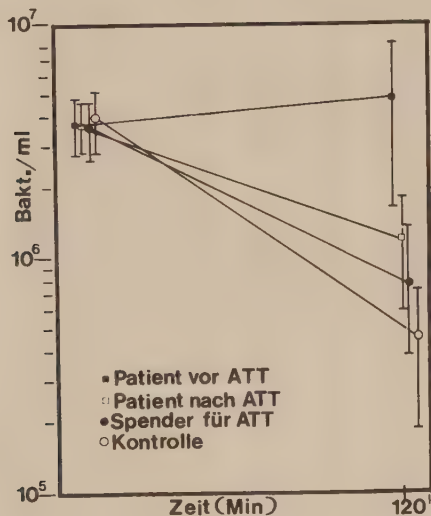


Abb. 15: Halblogarithmische Darstellung der Phagozytose und intrazellulären Abtötung von *Serratia marcescens* durch Kontrollgranulozyten in Abhängigkeit von verschiedenen Serumzugaben: Seren von Kindern vor und nach ATT wegen Blutgruppeninkompatibilität und aus anderen Indikationen, Spender- und Kontrollserum.

Mittelwerte der Bakterienkolonienzahl		ΔN Bakterienkolonien nach 120 min.		$\Delta\%$ Phagozytose nach 120 min.			
t_0	(σ)	t_2	(σ)	$t_0 - t_2$	(σ)		
Pat. vor ATT (n=13)	187,1	51,1	246,9	166,0 + 52,2	181,4	37,44	93,9
Pat. nach ATT (n=13)	184,0	43,5	60,1	30,0 - 131,5	45,6	- 66,6	15,3
Spender für ATT (n=13)	181,0	51,0	39,2	19,7 - 141,0	49,6	- 76,9	12,5
Kontrolle (n=13)	199,8	57,1	22,7	13,5 - 177,1	57,1	- 87,5	10,9

t_0 = Mittelwerte der Bakterienkolonienzahl zum Zeitpunkt Null

t_2 = Mittelwerte der Anzahl der Bakterienkolonien nach 120 min. Inkubation

ΔN Bakterienkolonien: Änderung der Bakterienkolonienzahl nach 120 min. Inkubation

$\Delta\%$ Phagozytose: Änderung der Bakterienkonzentration nach 120 min., ausgedrückt in

Prozent der Anfangskonzentration (Zunahme +, Abnahme -)

σ : Standardabweichungen der Mittelwerte

Tab. 25: ATT aus hämatologischen und anderen Indikationen. Darstellung der Mittelwerte des Bakterizidietests von Tab. 24 und deren Standardabweichungen. Serum mit Granulozyten vor ATT, nach ATT und Spenderblut für die ATT.

Statistische Auswertung

Ebenso wie bei den Sepsisfällen erfolgte die statistische Auswertung für die Ansätze PMNs+Serum vor ATT und PMNs+Serum nach ATT mit dem Wilcoxon-test für verbundene Stichproben, für die restlichen Bestimmungen fand der t-Test Verwendung (siehe Tab. 26).

		vor ATT	nach ATT	Spender	Kontrolle
vor ATT	n=13		$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$
nach ATT	n=13	$p \leq 0,001$		$p \leq 0,05$	$p \leq 0,001$
Spender	n=13	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,05$		$p \leq 0,05$
Kontrolle	n=13	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,05$	

Tab. 26: Statistische Auswertung des Einflusses verschiedener Seren auf die Bakterizidie von Kontrollgranulozyten. Die Zahlenangaben entsprechen den p-Werten im t-Test.

Der Wilcoxon-test für verbundene Stichproben ergab für die Versuchsansätze PMNs mit Patientenserum vor ATT und PMNs und Patientenserum nach ATT einen statistisch signifikanten Unterschied auf dem 0,1 %-Niveau ($p=0,001$).

Serumfunktion der Kontrollperson

Der Kurvenverlauf entspricht weitgehend dem Kurvenverlauf und damit der Phagozytose-Bakterizidierate der Kontrollperson bei den Sepsisfällen (siehe Abb. 15).

Serumfunktion ohne Zugabe von Kontrollgranulozyten

Die Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests liegen in diesem Kollektiv im gleichen Bereich wie die Versuchsergebnisse bei den ATT, die wegen Sepsis oder Sepsisverdacht durchgeführt wurden. Eine Bakterizidie der Seren vor ATT, nach ATT und des Spenders war - verglichen mit der Kontrollperson - nicht nachweisbar.

Patienten vor ATT

Vier dieser Kinder zeigten ein extrem schlechtes Phagozytoseverhalten. Eines der Kinder (Pat. Nr. 5) besaß eine Trisomie 21, eines litt an einem fetalen Alkoholsyndrom (Pat. Nr. 7), die beiden anderen waren FG (Pat. Nr. 12) und FG/dystroph (Pat. Nr. 13). Erstaunlich ist, daß sich bei den Kindern aus dieser Gruppe die Bakterien mit 37,4 % stärker vermehrten als bei den Kindern aus der Sepsisgruppe mit 21,1 %.

Patienten nach ATT

Bei 12 dieser Kinder war die Opsonisierungsfähigkeit verbessert, bei einem Kind (Pat. Nr. 6) dagegen verschlechtert. Trotz der schlechteren Opsonisierung vor der ATT war in diesem Patientenkollektiv die post-Austauschbakterizidie mit 66,6 % Phagozytose wesentlich besser, verglichen mit den 41,8 % Phagozytose der erwähnten Sepsiskinder. Ein statistisch gesicherter Unterschied ist nachweisbar zu den Seren vor ATT ($p \leq 0,001$) und zum Kontrollserum.

Spenderserum

Das Bakterizidievermögen für das Spenderserum bewegt sich wieder in dem Bereich zwischen dem post-Austausch- und dem Kontrollserum. Bei Pat. Nr. 6 ist anzunehmen, daß die Bakterizidie durch die ATT deswegen nicht verbessert werden konnte, weil das Spenderblut mit einer Phagozytoserate von 58,2 % eine geringere bakterizide Potenz besaß als das vor der ATT abgenommene Patientenblut mit 68,3 % (siehe Tab. 24). Hier stellt sich wieder die Frage, ob das Alter der Blutkonserve einen Einfluß auf den Gehalt der in ihr enthaltenen bakterizidiefördernden Substanzen hat. Es wurden 2 mal Austausche mit Warmblut, 11 mal mit Frischblut durchgeführt. Konservenblut kam nicht zur Anwendung. Eine Korrelation zwischen dem Alter des Blutes und der Verbesserung der Phagozytoseleistung durch die ATT konnte statistisch nicht nachgewiesen werden.

2.2.3. Ergebnisse der Immunglobulinbestimmungen

Mit Hilfe der Partigen^R-Platten wurden Immunglobulin- und C₃-Bestimmungen mit allen im Phagozytose-Bakterizidietest verwendeten Seren durchgeführt.

Die Einzelwerte sind in Tab. 26 dargestellt.

Pat.- Nr.	vor ATT				nach ATT				Spender			
	IgG	IgM	IgA	C ₃	IgG	IgM	IgA	C ₃	IgG	IgM	IgA	C ₃
1	260	56	33	6	465	69	46	44	620	123	52	46
2	760	34	0	10	440	82	83	16	365	109	124	18
3	180	14	33	44	640	42	42	46	920	83	171	56
4	465	4	15	6	875	83	247	62	920	109	298	72
5	360	0	14	52	790	148	206	84	1095	266	206	88
6	1010	0	0	52	760	68	112	44	730	121	190	39
7	205	14	22	14	640	75	198	32	1190	149	214	54
8	450	40	18	12	880	63	93	35	1140	80	132	48
9	110	23	2,5	10	845	129	231	52	1320	176	316	67
10	145	19	26	25	790	92	132	62	1010	136	145	74
11	740	0	0	41	790	35	146	54	1050	57	291	62
12	625	0	12	25	970	78	118	60	1010	106	158	68
13	280	0	0	58	410	35	106	73	610	57	132	76

Tab. 26: Ergebnisse der IgG, IgM, IgA und C₃-Bestimmungen in den Serumproben der Spender sowie bei den Patienten vor und nach ATT wegen Blutgruppenunverträglichkeit und aus anderen Indikationen.

Anhand dieser Werte wurden die Mittelwerte und deren Standardabweichungen errechnet und in Tab. 27 dargestellt.

	IgG	(%)	IgM	(%)	IgA	(%)	C ₃	(%)
Pat. vor ATT n=13	430,0	±279,0	15,7	±18,2	13,5	±12,5	27,3	±19,5
Pat. nach ATT n=13	715,0	±181,7	76,8	±33,1	135,4	±66,8	51,1	±17,9
Spender für ATT, n=13	921,5	±270,1	120,9	±55,5	186,8	±77,5	59,1	±18,5

Tab. 27: Mittelwerte und Standardabweichungen für IgG, IgM, IgA und C₃. Serumproben vor und nach ATT wegen Blutgruppeninkompatibilität und aus anderen Indikationen sowie von Blutspendern.

Die Signifikanzberechnungen zu den Ergebnissen der Tab. 27, die mit dem t-Test ermittelt wurden, sind in Tab. 28 dargestellt.

	IgG	IgM	IgA	C ₃
Pat. vor ATT/ Pat. nach ATT	p≤0,01	p≤0,001	p≤0,001	p≤0,001
Pat. vor ATT/ Spender	p≤0,001	p≤0,001	p≤0,001	p≤0,001
Pat. nach ATT/ Spender	p≤0,05	p≤0,05	p≤0,05	p≤0,05

Tab. 28: Signifikanzberechnungen für die Konzentrationsänderungen der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und von C₃ durch die ATT mit Spenderblut. Die p-Werte entsprechen den Ergebnissen des t-Tests.

Anders als in der Gruppe der Sepsisfälle zeigen hier die IgG-Konzentrationen eine statistisch signifikante Zunahme als Folge der ATT. Für IgM ($p=0,001$), für IgA ($p=0,001$) und C_3 ($p=0,001$) ist die Konzentrationszunahme ebenfalls signifikant.

Vergleicht man die Immunglobulin- und C_3 -Konzentrationen des Patientenserums vor der ATT mit dem Spenderserum, so liegen hier überall, auch für IgG, statistisch hoch signifikante Unterschiede mit einem $p=0,001$ vor, das Spenderserum weist deutlich höhere Konzentrationen auf (siehe Tab. 28).

Eindeutig höhere Immunglobulinspiegel für IgG und IgM (p jeweils $=0,05$) besitzt das Spenderserum verglichen mit dem nach der ATT gewonnenen Patientenserum. Für IgA und C_3 ist der Unterschied statistisch nicht begründbar (siehe Tab. 28).

IgG-, IgM- und IgA-Spiegel liegen bei der hier besprochenen Gruppe vor dem Blutaustausch unter denen der Gruppe mit Sepsispatienten, dagegen sind diese Werte bei den post-Austausch- und den Spenderseren insgesamt etwas höher (siehe Tab. 26 und 27). Eventuell könnte dies eine Erklärung für die unterschiedlichen Phagozytosewerte sein, die sich beim Vergleich der beiden Patientenkollektive "ATT wegen Sepsis und Verdacht auf Sepsis" und "ATT wegen Blutgruppeninkompatibilitäten und aus anderen Indikationen" ergeben.

Abb. 16 stellt die unterschiedlichen Immunglobulin- und C_3 -Konzentrationen in der Testgruppe nochmals graphisch dar.

2.2.4. Blutbild vor und nach der ATT

Veränderungen der Thrombozytenzahlen, der Gesamtzahl der Leukozyten und der prozentuale Anteil der Stabkernigen am Differentialblutbild wurden in Zusammenhang mit der ATT und dem klinischen Verlauf verfolgt.

In Tab. 29 sind die verfügbaren Daten zusammengestellt. Wo diese Angaben in der Tabelle fehlen, sind keine entsprechenden Untersuchungen veranlaßt worden.

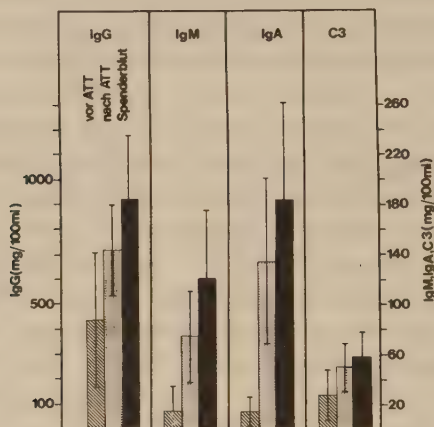


Abb. 16: Immunglobulin- und C₃-Konzentrationen der Serumproben vor ATT, nach ATT und des Spenders bei ATT wegen Blutgruppeninkompatibilität und aus anderen Indikationen. schraffiert: vor ATT; Kästchen: nach ATT; schwarz: Spender; Balken: Standardabweichungen.

Pat.-	vor ATT			nach ATT		
Nr.	Thromboz. (pro ml)	Leukoz. (pro ml)	Stabk. (%)	Thromboz. (pro ml)	Leukoz. (pro ml)	Stabk. (%)
1	81 000	15 000	n.u.	105 000	31 000	12
2	n.u.	7 500	0	n.u.	n.u.	n.u.
3	4 000	6 800	n.u.	n.u.	3 700	n.u.
4	n.u.	10 000	8	64 000	10 000	3
5	53 000	11 100	n.u.	11 200	7 300	n.u.
6	n.u.	16 400	n.u.	133 000	13 500	n.u.
7	76 000	7 500	6	n.u.	n.u.	n.u.
8	62 000	n.u.	2	21 000	12 400	1
9	107 000	10 800	n.u.	125 000	11 600	n.u.
10	n.u.	n.u.	n.u.	134 000	12 700	n.u.
11	27 000	21 800	12	110 000	13 400	22
12	195 000	20 700	1	87 000	7 500	4
13	124 000	24 600	3	27 000	5 600	26

Tab. 29: Veränderungen des Blutbildes im Rahmen einer ATT.
n.u. = innerhalb von 12 Stunden vor und nach der
ATT wurden keine entsprechenden Untersuchungen
durchgeführt.

2.2.5. Mortalität der Patientengruppe

Vier Kinder starben in dieser Gruppe. Alle Kinder, die wegen einer Blutgruppeninkompatibilität ausgetauscht wurden, überlebten.

Ein Kind (28. SSW, 800 g Geburtsgewicht), das wegen eines schweren Atemnotsyndroms zur besseren Sauerstoffsättigung des Gewebes mit HbA₂-haltigem Erwachsenenblut ausgetauscht wurde, starb an einem Pneumothorax.

Die Todesursache der drei anderen Kinder war auf das schwere Grundleiden zurückzuführen (fetales Alkoholsyndrom, hypoplastischer linker Ventrikel, kombiniertes Herzvitium), das mit einer ATT nicht beeinflussbar ist.

Pat.- Nr.	Patientenserien vor ATT		Patientenserien nach ATT		Spenderserien		Kontrollserien		
	t_0	t_2	%	t_0 / t_2	%	t_0 / t_2	%	t_0 / t_2	%
1	179/103		- 42,4	176/ 94	-46,6	182/39	-78,6	186/11	-94,1
2	306/ 63		- 79,4	286/ 42	-85,3	288/44	-81,2	336/44	-86,9
3	224/304		+ 35,7	196/ 63	-67,8	189/32	-83,1	226/26	-88,5
4	138/213		+ 54,3	163/ 22	-86,5	138/ 6	-95,6	171/ 6	-96,5
5	179/436		+143,6	179/ 48	-73,2	215/63	-70,7	186/11	-94,1
6	98/ 31		- 68,3	110/ 46	-58,2	119/51	-57,1	116/56	-51,7
7	168/286		+ 70,2	187/ 51	-72,2	169/21	-87,6	161/24	-85,1
8	210/172		- 18,1	198/133	-32,8	222/24	-89,2	218/10	-95,4
9	210/178		- 15,2	216/ 47	-78,2	222/31	-86,0	196/25	-87,2
10	224/512		+128,5	212/ 84	-60,4	201/66	-67,2	186/24	-87,1
11	186/ 61		-67,2	164/ 39	-76,2	159/33	-79,2	255/21	-79,2
12	172/494		+187,2	182/ 78	-57,1	157/72	-54,1	186/24	-87,1
13	138/356		+157,9	123/ 35	-71,5	92/28	-69,6	119/15	-87,4

Tab. 24: ATT aus hämatologischen und anderen Indikationen: Anzahl der Bakterienkolo-
nien und deren Veränderungen im Verlauf des Phagozytose-Bakterizidtests.

2.3. Wiederholte ATT bei gleichen Patienten

2.3.1. Anamnestische Angaben zu den Patienten

Bei 8 bereits ausgetauschten Kindern mußte eine weitere ATT vorgenommen werden, da sich das klinische Bild im Verlauf der Behandlung nicht besserte oder sogar verschlechterte. Empirisch war in einigen Fällen eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch eine zweite oder dritte ATT beobachtet worden. Die besten Ergebnisse sollten erzielt werden, wenn der zweite Austausch bald, z.B. innerhalb von 12 Stunden, nach dem ersten Austausch erfolgt (20, 168).

In dieser Gruppe wurden zwei Sepsisfälle und sechs Fälle aus anderen Indikationen ausgetauscht, die in den beiden vorher erläuterten Patientenkollektiven bereits besprochen worden sind. Von einem Patienten (Nr. 6) war nur das Blut der zweiten ATT verfügbar, die erste ATT war in einem anderen Krankenhaus durchgeführt worden.

Ein weiterer Patient wurde insgesamt dreimal ausgetauscht. Drei der Kinder waren ihrer Reife und der Schwangerschaftsdauer nach normale NG, eines war FG und vier waren pränatal dystroph (siehe Tab. 32). Indikation zur wiederholten ATT war - wie bereits erwähnt - eine Verschlechterung des klinischen Bildes. Man hoffte, durch diese Maßnahme die transfundierten Blutbestandteile nochmals zu ersetzen, die im Körper entweder sehr schnell verbraucht oder ausgeschieden werden.

2.3.2. Ergebnisse des indirekten Phagozytose-Bakterizidietests

Aus den Einzelwerten der Tab. 31 wurden die Mittel mit ihren Standardabweichungen ermittelt und in Tab. 31a zusammengefaßt.

Abb. 17 stellt das Ergebnis des Phagozytose-Bakterizidietests graphisch dar.

Da der Patient Nr. 6 im Q-Test als Ausreisser nachgewiesen werden konnte, brauchte er weder in der graphischen noch in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden.

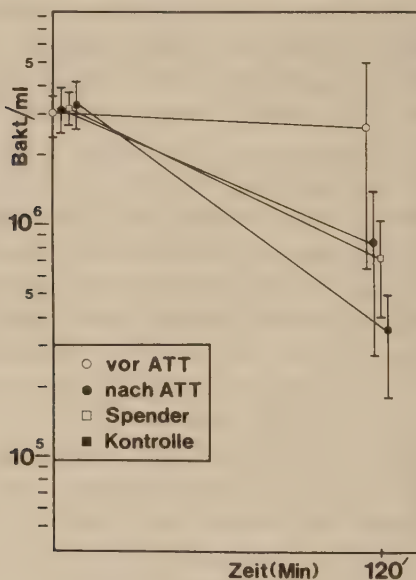


Abb. 17: Halblogarithmische Darstellung der Phagozytose und intrazellulären Abtötung von *Serratia marcescens* durch Kontrollgranulozyten in Abhängigkeit von verschiedenen Serumzugaben. Seren von Kindern vor und nach der zweiten bzw. dritten ATT, Spender- und Kontrollserum.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte bei den wiederholten ATT mit Hilfe des t-Tests. Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wurde nicht angewandt, da die Anzahl der Proben an der Grenze der für den Wilcoxon-Test erforderlichen Stichprobenzahl lag.

Pat.- Nr.	Patientenserien vor ATT		Patientenserien nach ATT		Spenderserien		Kontrollserien	
	t_0	t_2	t_0	t_2	t_0	t_2	t_0	t_2
	%		%		%		%	
1	193/139	- 28,0	173/ 18	- 89,6	186/ 15	- 91,9	186/ 11	-94,1
2	110/ 61	- 44,5	123/ 32	- 73,9	137/ 46	- 66,4	116/ 36	-68,9
3	147/366	+148,9	137/101	- 26,3	136/ 49	- 63,9	161/ 24	-85,1
4	178/137	- 23,9	146/ 59	- 59,6	178/ 53	- 70,2	218/ 10	-95,4
	163/100	- 38,6	210/ 25	- 88,1	186/ 25	- 86,6	218/10	-95,4
5	118/178	+ 50,8	98/ 52	- 46,9	106/ 40	- 62,3	119/ 15	-87,4
6	169/ 63		202/219		247/504		255/ 21	
7	148/ 58	- 60,8	152/ 31	- 79,6	168/ 52	- 69,0	178/ 22	-87,6
8	130/ 39	- 70,0	198/ 16	- 91,9	142/ 12	- 91,5	156/ 16	-89,7

Tab. 31: Wiederholte ATT: Darstellung der Anzahl der Bakterienkolonien und deren Veränderungen im Verlauf des Phagozytose-Bakterizidietests.

Mittelwerte der Bak- terienkolonien		ΔN Bakterienkol. nach 120 min.		$\Delta\%$ Phagozytose nach 120 min.	
t_0	(σ)	t_2	(σ)	$t_0 - t_2$	(σ)
Pat. vor ATT					
148,4	$\pm 28,8$	134,75	$\pm 104,9$	- 26,1	$\pm 114,4$
n = 8				- 8,3	$\pm 73,3$
Pat. nach ATT					
154,6	$\pm 37,6$	41,8	$\pm 28,4$	-112,9	$\pm 57,7$
n = 8				-69,5	$\pm 23,4$
Spender f. ATT					
154,9	$\pm 29,0$	36,5	$\pm 16,8$	-118,4	$\pm 36,3$
n = 8				-75,2	$\pm 12,6$
Kontrolle					
169,0	$\pm 39,1$	17,9	$\pm 8,9$	-151,0	$\pm 45,8$
n = 8				-87,5	$\pm 6,6$

Tab. 31a: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen. Serum mit Granulo-
zyten vor ATT, nach ATT, Spender.

t_0 : Mittelwerte der Bakterienkolonien zum Zeitpunkt Null

t_2 : Mittelwerte der Bakterienkolonien nach 120 min. Inkubation

ΔN Bakterienkolonien: Änderung der Anzahl der Bakterienkolonien nach
120 min. Inkubation

$\Delta\%$ Phagozytose: Änderung der Bakterienkonzentration nach 120 min., ausge-
drückt in Prozent der Anfangskonzentration

(σ) : Standardabweichungen der Mittelwerte

Pat.- Nr.	geb. am:	1. ATT am:	2. ATT am:	3. ATT am:	Verlauf	ATT wegen:	Grund- leiden
1 (H5)	26.01.77	01.02.77	02.02.77		entl.	NG Ikterus	NG Ikterus Trisomie 21
2 (H6)	10.01.77	10.01.77	12.01.77		entl.	ABO-Ery- throb.	FG, ABO- Inkomp.
3 (H7)	31.12.76	10.01.77	10.01.77		± 10.01.77	RDS	FG, Dys, fe- tales Alkohols.
4 (H8)	11.03.77	21.03.77	21.03.77	23.03.77	25.03.77	Retention harnpfl. Substanzen	kombiniertes Herzvitium
5 (H11)	21.04.77	22.04.77	25.04.77		entl.	BO-Inkomp.	BO-Inkomp.
6	20.04.77		24.04.77		entl.	Rh-Inkomp.	Rh-Inkomp.
7 (S1)	24.10.76	25.10.76	27.10.76		± 29.10.76	V.a. Sepsis	FG, Dys, RDS
8 (S8)	21.03.77	01.04.77	01.04.77		entl.	E.coli-Seps. FG, RDS, Sepsis	FG, RDS, Sepsis

Tab. 32: Wiederholte ATT: Zusammenstellung der wichtigsten anamnestischen und klinischen Daten der Patienten.

(H.): Patient der Gruppe "ATT aus hämatologischen und anderen Indikationen" mit Pat.-Nr. wie in Tab. 23

(S.): Patient der Gruppe "ATT wegen Sepsis und V.a. Sepsis" mit Pat.-Nr. wie in Tab. 15.

		vor ATT	nach ATT	Spender	Kontrolle
vor ATT	n=8		$p \leq 0,05$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$
nach ATT	n=8	$p \leq 0,05$		$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$
Spender	n=8	$p \leq 0,01$	$p \geq 0,05$		$p \geq 0,05$
Kontrolle	n=8	$p \leq 0,01$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	

Tab. 33: Signifikanzberechnungen für wiederholte ATT. Es wurden die Paarungen vor ATT, nach ATT, Spender und Kontrolle im t-Test miteinander verglichen.

Es besteht ein signifikanter Unterschied von $p \leq 0,05$ bei den Serumkombinationen vor/nach ATT, von $p \leq 0,01$ bei vor ATT/Spender und vor ATT/Kontrolle. Alle anderen Beziehungen sind statistisch nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tab. 33). Vergleicht man diese Signifikanzen mit denen der anderen ATT, so sieht man, daß bei einem p von $< 0,05$ die Verbesserung der Phagozytose-Killingaktivität nicht so eng an eine Verbesserung der Immunabwehr durch eine ATT gekoppelt ist wie bei den ATT wegen Sepsis bzw. wegen Blutgruppeninkompatibilität und aus anderen Indikationen, bei denen p stets $\leq 0,001$ war.

Bei der Gegenüberstellung von Kontrolle und Serum vor ATT betrug $p \leq 0,01$ statt $p \leq 0,001$ bei den beiden anderen Gruppen. Dreimal wurde bei den wiederholten ATT Frischblut, dreimal Warmblut und zweimal Blutkonserven verwendet.

Eine Korrelation zwischen dem Alter des zur ATT verwendeten Blutes und der davon abhängigen Verbesserung der granulozytären Phagozytose war auch hier nicht nachweisbar.

2.3.3. Ergebnisse der Immunglobulinbestimmungen

Auch hier wurden mit den Proben, die vor ATT, nach ATT und vom Spenderblut entnommen wurden, Immunglobulin- und C₃-Bestimmungen durchgeführt.

Die Einzelwerte sind in Tab. 34 dargestellt.

Pat.-	vor ATT				nach ATT				Spender			
Nr.	IgG (mg%)	IgM (mg%)	IgA (mg%)	C ₃ (mg%)	IgG (mg%)	IgM (mg%)	IgA (mg%)	C ₃ (mg%)	IgG (mg%)	IgM (mg%)	IgA (mg%)	C ₃ (mg%)
1	530	143	81	54	580	156	112	58	840	165	132	58
2	260	10	50	4	374	68	264	48	510	107	305	68
3	205	20	27	12	360	40	57	19	580	107	106	73
4a	460	35	58	14	640	149	160	34	740	181	190	48
4b	480	45	37	12	790	52	160	41	840	57	206	46
5	340	14	47	48	640	81	112	52	760	118	138	58
X6	530	135	118	62	580	107	93	44	640	57	48	28
7	kein Serum zur Bestimmung mehr vorhanden											
8	440	109	94	14	680	161	145	36	1015	238	200	72

Tab. 34: Ergebnisse der IgG, IgM, IgA und C₃-Bestimmungen in den Serumproben der Spender sowie bei den Patienten vor und nach wiederholten ATT.

X: aus der Wertung genommen, da das Spenderblut im Q-Test nach Dörffler als echter Ausreißer nachgewiesen wurde.

Die Ergebnisse der Mittelwertberechnungen und deren Standardabweichungen sind in Tab. 35 zusammengestellt. Die statistische Berechnung der Unterschiede im Immunglobulin- und C₃-Gehalt der Seren vor und nach ATT und des Spenderserums sind in Tab. 36 aufgeführt.

	IgG (G)	IgM (G)	IgA (G)	C ₃ (G)
Pat. vor ATT n=6	387,8 _{+121,6}	53,7 _{+51,8}	56,3 _{+23,8}	22,6 _{+19,8}
Pat. nach ATT n=6	580,6 _{+159,2}	101,0 _{+52,5}	144,3 _{+63,9}	41,4 _{+13,0}
Spender für ATT, n=6	755,0 _{+169,8}	139,0 _{+59,8}	182,4 _{+66,2}	60,4 _{+11,0}

Tab. 35: Mittelwerte und Standardabweichungen für IgG, IgM, IgA und C₃. Serumproben vor und nach wiederholten ATT sowie von Blutspendern.

	IgG	IgM	IgA	C ₃
Pat. vor ATT/ Pat. nach ATT	p _≠ 0,05	p _≠ 0,05	p _≠ 0,01	p _≠ 0,05
Pat. vor ATT/ Spender	p _≠ 0,01	p _≠ 0,05	p _≠ 0,01	p _≠ 0,01
Pat. nach ATT/ Spender	p _≠ 0,05	p _≠ 0,05	p _≠ 0,05	p _≠ 0,05

Tab. 36: Signifikanzberechnungen für die Konzentrationsänderungen der Immunglobuline IgG, IgM, IgA und für C₃ durch eine zweite und dritte ATT sowie für das Spenderblut. Die p-Werte entsprechen den Ergebnissen des t-Tests.

Abb. 18 stellt die unterschiedlichen Immunglobulin- und C₃-Konzentrationen der Testgruppen graphisch dar.

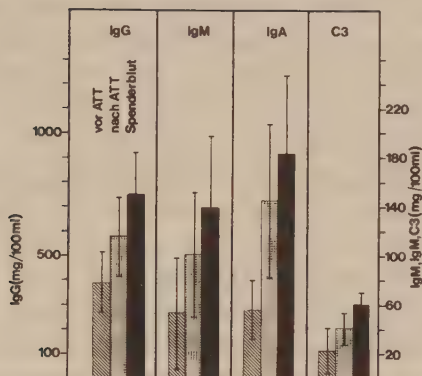


Abb. 18: Immunglobulin- und C_3 -Konzentrationen der Serumproben vor ATT, nach ATT und des Spenders bei zweiter und dritter ATT.
schraffiert: vor ATT; Kästchen: nach ATT; schwarz: Spender; Balken: Standardabweichungen.

Kontrollserum

Das Kontrollserum erzielte eine prozentuale Abnahme der Bakterienkonzentrationen, die den Werten entspricht, die bei den wegen Sepsis und Blutgruppeninkompatibilitäten durchgeführten Austauschen ermittelt wurden.

Das Kontrollserum verhielt sich somit während der gesamten Versuchsdauer weitgehend konstant.

Seren ohne Zugabe von Granulozyten

Die Vermehrung der Bakterien während der Inkubationsperiode konnten die getesteten Seren nicht unterschiedlich beeinflussen. Sie wuchsen in allen Versuchsansätzen ähnlich rasch (siehe Abb. 17).

Seren vor ATT mit Kontrollgranulozyten

Die Kombination von vor der ATT gewonnenem Serum mit den Kontrollgranulozyten zeigt gegenüber den ATT wegen Sepsis und Blutgruppeninkompatibilitäten mit +21,1 % und +37,4 % eine bessere Opsonierungs- und Abtötungsfähigkeit der Bakterien mit -8,3 % (siehe Tab. 17, 25 und 32).

Serum nach ATT mit Kontrollgranulozyten

Die Anzahl der Bakterienkolonien nimmt für die Kombination der Seren nach ATT mit den Kontrollgranulozyten nach 120 min. um 60,8 % ab, bei den beiden Vergleichsgruppen (ATT wegen Sepsis und wegen Blutgruppeninkompatibilitäten) um -41,8 % bzw. um -66,6 % ab (siehe Tab. 17, 25 und 32).

Die Immunglobuline der Seren zeigen vor und nach ATT einen signifikanten Unterschied von $p=0,05$ bei IgG, und $p=0,01$ bei IgA; für die Seren vor ATT und der Spender ergibt sich eine Signifikanz von $p=0,01$ bei IgG, IgA und C_3 , und von $p=0,05$ bei IgM. Die Immunglobulinverteilung der Seren nach ATT verglichen mit den Spenderseren ist rein zufällig, d.h. nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

2.3.4. Blutbild vor und nach ATT

Die Blutbildveränderungen als Folge der ATT gibt Tab. 37 wieder. Wo keine Angaben gemacht sind, wurden die entsprechenden Untersuchungen nicht durchgeführt.

Pat.-	vor ATT			nach ATT		
Nr.	Thromboz. (pro ml)	Leukoz. (pro ml)	Stabk. (%)	Thromboz. (pro ml)	Leukoz. (pro ml)	Stabk. (%)
1	70 000	8 200	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
2	133 000	13 500	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
4a	21 000	12 400	1	11 000	12 300	5
5		8 500	34	4 000	11 700	1
6	86 000	9 900	9	67 000	12 300	9
7	72 000	25 600	7	47 000	28 000	5
8	40 000	19 900	n.u.	18 000	16 700	n.u.

Tab. 37: Veränderungen des Blutbildes bei zweiter und dritter ATT.

n.u.: innerhalb von 12 Stunden vor und nach ATT wurden keine entsprechenden Untersuchungen durchgeführt.

2.3.5. Mortalität in der Patientengruppe

Zwei Kinder starben in dieser Patientengruppe an ihrem schweren Grundleiden: fetales Alkoholsyndrom mit Frühgeburt und schwerer pränataler Dystrophie bzw. kombiniertes Herzvitium mit Retention harnpflichtiger Substanzen und ein weiteres an den Folgen einer schweren Hirnventrikelblutung.

Zweimal wurde ein Patient wegen E. coli-Sepsis mit Meningitis ausgetauscht und überlebte diese schwere Infektion.

2.4. Drei Kinder mit ATT, mit dem direkten Phagozytose-Bakterizidietest untersucht

Bei drei der ausgetauschten Kinder war genügend Blut gewonnen worden, um neben der Serumfunktion das Phagozytose-Bakterizidieverhalten der Patientengranulozyten untersuchen zu können.

Die Granulozyten der Kinder wurden ebenso für den Test vorbereitet wie üblicherweise die Granulozyten der Kontrollperson.

2.4.1. Granulozytenfunktion, Patient Nr. 1 (Ergebnisse)

Dieser Patient wurde wegen Anurie mit Anstieg der harnpflichtigen Substanzen ausgetauscht (ATT wegen Blutgruppeninkompatibilität und aus anderen Indikationen, Patient Nr. 8, Tab. 23).

Die Granulozyten des Patienten zeigen im Vergleich zu denen der Kontrollperson keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich ihrer Phagozytosekapazität. Vergleicht man dagegen die Zellen des Patienten in Kombination mit Pool- und Kontrollserum mit denen der Kontrollperson, so ist die Phagozytoseleistung des Patienten deutlich schlechter.

Das Serum des Patienten zeigt ebenfalls ein deutliches Opsonisierungsdefizit (siehe Abb. 19).

Nach der ATT ist die Opsonisierungsfähigkeit des Patientenserums merklich verbessert, die gute Bakterizidie der Kontrollgranulozyten wird aber nicht erreicht (Abb. 20).

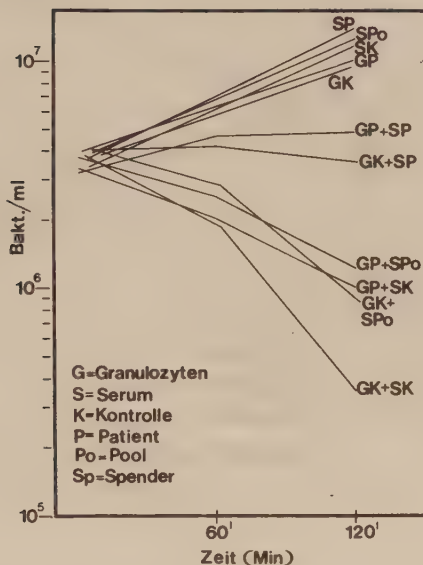


Abb. 19: Direkter Phagozytose-Bakterizidietest, Patient Nr. 1 (siehe Tab. 23, Patient Nr. 8). Vergleich des Patientenserums und der Patientengranulozyten vor ATT mit dem Poolserum, dem Spenderserum und dem Kontrollserum bzw. den Kontrollgranulozyten.

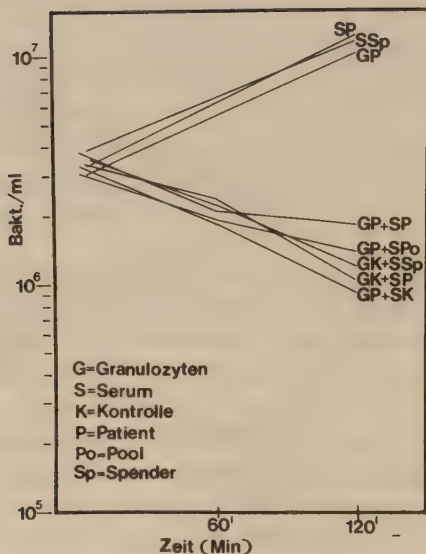


Abb. 20: Direkter Phagozytose-Bakterizidietest, Patient Nr. 1 (siehe Tab. 23, Patient Nr. 8). Vergleich des Patientenserums nach ATT und der Patientengranulozyten mit dem Kontrollserum und den Kontrollgranulozyten.

2.4.2. Granulozytenfunktion, Patient Nr. 2 (Ergebnisse)

Das zweite Kind wurde wegen Verdacht auf Sepsis ausgetauscht (ATT wegen Sepsis und Verdacht auf Sepsis, Patient Nr. 7, Tab. 15). Sowohl die Kontroll- als auch die Spendergranulozyten können ohne Serumzusatz eine Vermehrung der Bakterien nicht verhindern. Inkubiert man die Patienten-granulozyten mit dem Serum des Patienten vor ATT, so hemmen sie das Bakterienwachstum geringfügig, fügt man diesen Granulozyten Pool- und Kontrollserum hinzu, dann sind sie in der Lage, die Bakterien abzutöten, aber in geringerem Maße als die Granulozyten der Kontrollperson (siehe Abb. 21). Nach dem Blutaustausch töten die Patientengranulozyten, sowohl in Kombination mit dem Patientenserum als auch mit dem Kontrollserum, die Bakterien deutlich besser ab (Abb. 22).

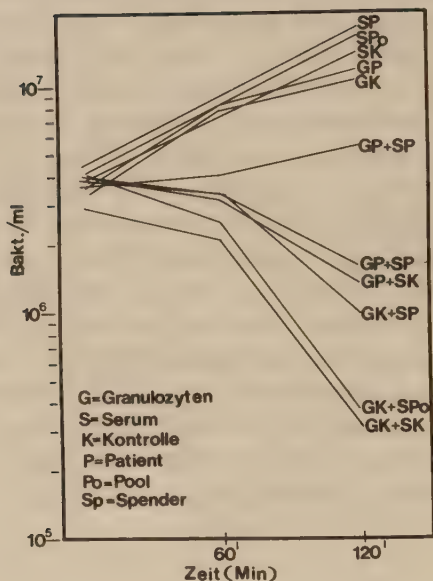


Abb. 21: Direkter Phagozytose-Bakterizidietest, Patient Nr. 2 (siehe Tab. 15, Patient Nr. 7). Vergleich des Patientenserums vor AIT und der Patientengranulozyten mit dem Poolserum, dem Spenderserum und dem Kontrollserum bzw. den Kontrollgranulozyten.

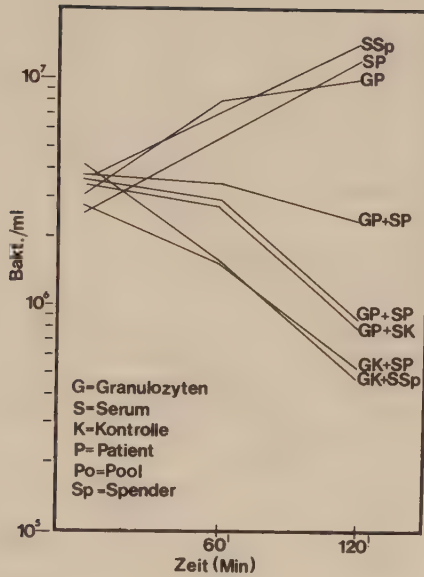


Abb. 22: Direkter Phagozytose-Bakterizidietest, Patient Nr. 2 (siehe Tab. 15, Patient Nr. 7). Vergleich des Patientenserums und der Patientengranulozyten nach ATT mit dem Kontrollserum und den Kontrollgranulozyten.

2.4.3. Granulozytenfunktion, Patient Nr. 3 (Ergebnisse)

Die Granulozyten des dritten Kindes, das wegen E. coli-Sepsis mit E. coli-Meningitis ausgetauscht wurde, zeigen vor ATT keinen so deutlichen Abtötungsdefekt wie bei den oben besprochenen Kindern. Die Serumfunktion des Patienten ist zunächst sehr schlecht (siehe Abb. 23), wird jedoch durch den Austausch mit dem Spenderblut (Warmblut) in hohem Maße verbessert (siehe Abb. 24).

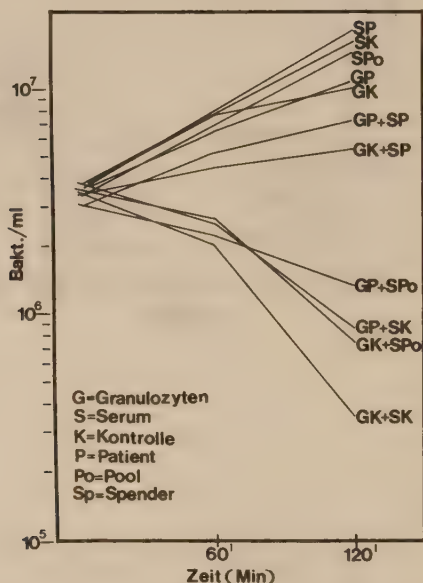


Abb. 23: Direkter Phagozytose-Bakterizidietest, Patient Nr. 3 (siehe Tab. 15, Patient Nr. 8). Vergleich des Patientenserums und der Patientengranulozyten vor ATT mit dem Pool- und dem Spenderserum sowie mit den Kontrollgranulozyten und dem Kontrollserum.

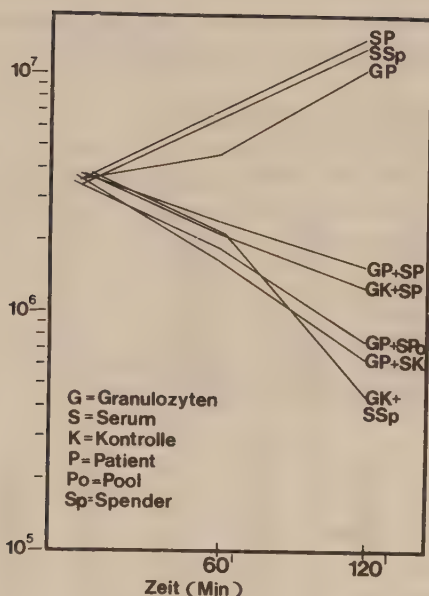


Abb. 24: Direkter Phagozytose-Bakterizidietest, Patient Nr. 3 (siehe Tab. 15, Patient Nr. 8). Vergleich des Patientenserums und der Patientengranulozyten nach ATT mit dem Kontrollserum und den Kontrollgranulozyten.

Diese drei Fälle erlauben wegen der geringen Zahl der Untersuchungen zunächst nur eine richtungweisende Aussage.

Die bakterizide Granulozytenfunktion, die bei NG mit einer bestehenden Infektion insuffizient ist, läßt sich im Rahmen einer ATT ebenso wie die Serumfunktion verbessern, jedoch in nicht so deutlichem Maße wie diese.

2.5. Verlaufskontrollen nach ATT

Von drei Kindern wurden nach der ATT weitere Blutproben entnommen und der Phagozytose-Bakterizidietest wiederholt. Ein Kind wurde wegen eines sehr schlechten klinischen Zustands dreimal ausgetauscht.

2.5.1. Patient Nr. 1, Ergebnisse

Der Patient ist identisch mit dem Patientn Nr. 2 der Gruppe ATT wegen Blutgruppeninkompatibilitäten und aus anderen Indikationen (siehe Tab. 23).

Das Ergebnis des Tests ist in Abb. 25 dargestellt.

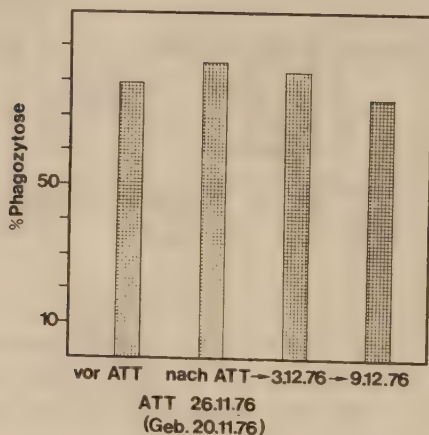


Abb. 25: Graphische Darstellung der prozentualen Abnahme der Bakterienkonzentration im Phagozytose-Bakterizidietest bei einem Patienten, der mit einer ATT behandelt wurde und zweier darauffolgender Blutabnahmen des gleichen Patienten.

Nach der ATT zeigt die Phagozytosekapazität bei den darauffolgenden Blutabnahmen im Abstand von 7 bzw. 13 Tagen nach der ATT eine fallende Tendenz.

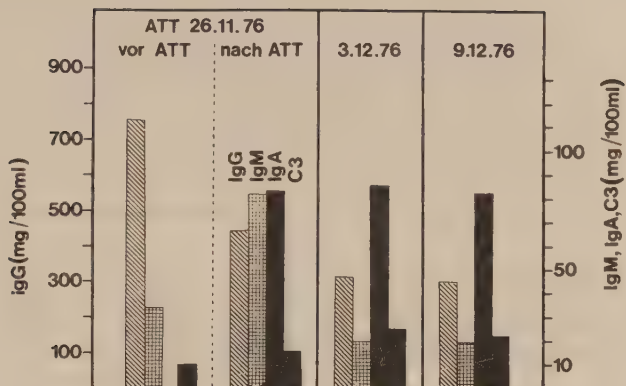


Abb. 26: Graphische Darstellung der Veränderung der Immunglobulin- und C_3 -Konzentrationen durch eine ATT und bei zwei im Abstand von 7 und 13 Tagen folgenden Blutabnahmen.

Nach der ATT nehmen die IgG-Konzentrationen ab, IgM, IgA und C_3 steigen an. IgG und IgA fallen in den darauffolgenden 5 Wochen weiter ab, IgA und C_3 bleiben annähernd konstant (Abb. 26).

2.5.2. Patient Nr. 2, Ergebnisse

Der zweite Patient dieser Gruppe entspricht dem Patienten Nr. 8 der Sepsisfälle (siehe Tab. 15) und dem Patienten Nr. 8 der wiederholten ATT (siehe Tab. 30). Zusätzlich wurde am 04.04.1977 eine Blutprobe entnommen.

Abb. 27 veranschaulicht die Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests.

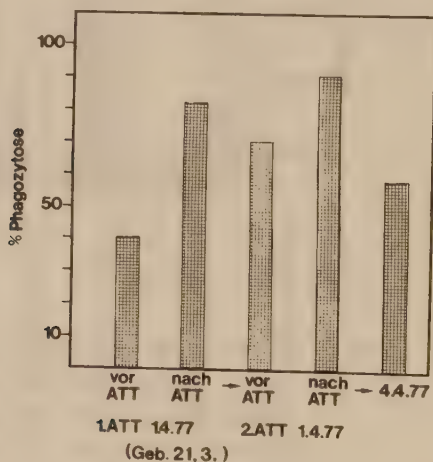


Abb. 27: Graphische Darstellung der prozentualen Abnahme der Bakterienkonzentration im Phagozytose-Bakterizidietest nach zwei ATT mit einer nachfolgenden Kontrolle.

Die guten Phagozytosewerte, die nach der ersten ATT erreicht wurden, fallen bis zur zweiten ATT ab, werden durch sie aber wieder verbessert, sind aber dann bis zur nächsten Blutentnahme nochmals abgesunken. Die Immunglobulinspiegel werden durch die erste ATT sehr stark, IgG, IgA und IgM um fast 300 %, angehoben, C_3 fällt etwas ab. Die zweite ATT erhöht die Konzentrationen sämtlicher Immunglobuline, jedoch nicht mehr in dem hohen Maße wie die erste ATT, C_3 steigt dagegen stark an.

In der nach 3 Tagen abgenommenen Blutprobe waren die Konzentrationen sämtlicher Immunkomponenten verringert, die C_3 -Konzentration nahm noch etwas zu (siehe Abb. 28).

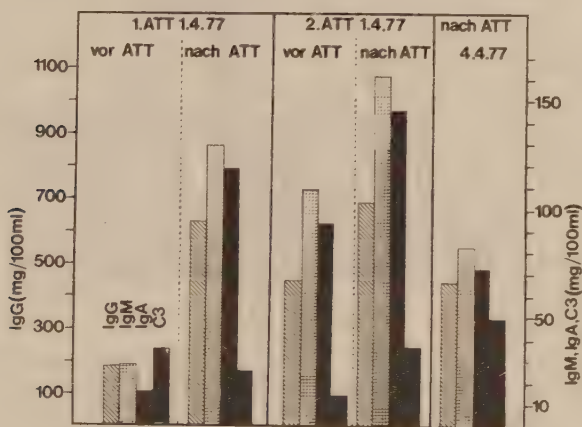


Abb. 28: Graphische Darstellung der Veränderung der Immunglobulin- und C_3 -Konzentrationen nach zwei ATT und einer darauffolgenden Blutentnahme.

2.5.3. Patient Nr. 3, Ergebnisse

Der dritte Patient (identisch mit dem Sepsispatienten Nr. 2, Tab. 15) wurde wegen einer Candidasepsis ausgetauscht. Zur Verlaufskontrolle wurden nach der ATT weitere 5 Blutproben in unterschiedlichen Zeitabständen entnommen. Zufällig erhielten wir ein aus diagnostischen Gründen 12 Stunden vor der ATT abgenommenes Blut.

Die beiden Tests vor der ATT zeigen eine Zunahme der Bakterieneinsaat um mehr als 100 %. Nach der Therapie opsonisiert das Serum gut, es verschlechtert sich dann aber wieder, abgesehen von einer kurzzeitigen Verbesserung (siehe Abb. 29).

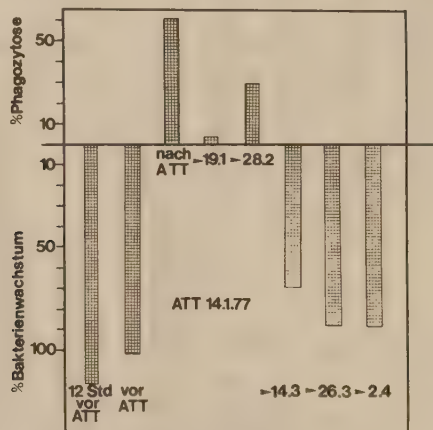


Abb. 29: Graphische Darstellung der prozentualen Zu- bzw. Abnahme der Bakterienkonzentration bei einem Patienten mit Candidasepsis, behandelt mit einer ATT. Die Blutabnahmen zur Phagozytose-Bakterizidietestung für *Serratia marcescens* erfolgten 12 Stunden vor ATT und fünfmal zu verschiedenen Zeiten nach der ATT.

Wie in Abb. 30 dargestellt, ist vor allem IgG 12 Stunden vor der ATT mit 150 mg% nur sehr gering nachweisbar. Nach der ATT sind sämtliche Immunglobulin- und der C₃-Spiegel um über 100 % erhöht, fallen aber im Verlauf von knapp 3 Monaten kontinuierlich wieder ab. Es ist zu überlegen, ob die passive Immunglobulinzufuhr über einen Rückkoppelungsmechanismus zu einer Suppression der körpereigenen Immunglobulinproduktion geführt haben könnte.

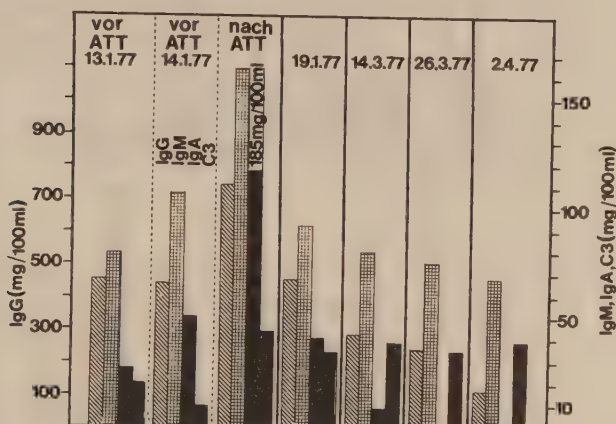


Abb. 30: Graphische Darstellung der Immunglobulin- und C₃-Konzentrationen bei einem Patienten mit Candidasepsis 12 Stunden vor ATT, im Verlauf der ATT und von fünf Blutentnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der ATT (Patient Nr. 2, Tab. 16).

2.5.4. Patient Nr. 4, Ergebnisse

Dieser Patient wurde dreimal wegen progredienter Niereninsuffizienz mit Retention harnpflichtiger Substanzen ausgetauscht (ATT wegen Blutgruppenin-kompatibilität und aus anderen Indikationen, Pa-tient Nr. 8, siehe Tab. 24 und 31).

Unabhängig von dieser Austauschindikation führten wir den Phagozytose-Bakterizidietest durch.

Nach jeder ATT steigen die Phagozytoseraten an, die in dem Zeitraum bis zum nächsten Blutaus-tausch wieder abgefallen waren (siehe Abb. 31).

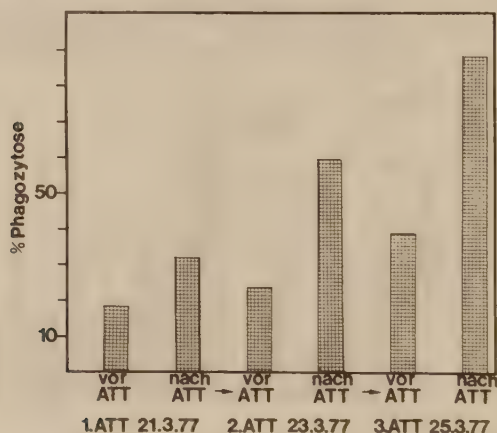


Abb. 31: Graphische Darstellung der Abnahme der Bak-
terienkonzentrationen (*Serratia marcescens*)
im Phagozytose-Bakterizidietest bei einem
Patienten mit drei ATT (Patient Nr. 8,
Tab. 24 und 31).

Alle erfaßten Immunkomponenten sind nach jedem Austausch erhöht, fallen aber zwischenzeitlich wieder etwas ab (siehe Abb. 32).

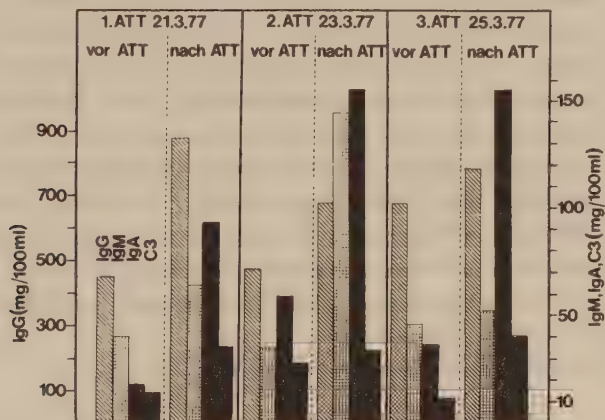


Abb. 32: Graphische Darstellung der Immunglobulin- und C₃-Konzentrationen im Verlauf von drei ATT (Patient Nr. 8, Tab. 31).

Bei jedem der vier oben besprochenen Patienten sind durch die ATT die Phagozytoseraten und damit auch die Opsonisierungspotenz des Serums erhöht. Dieser positive Effekt geht aber relativ rasch, wenn auch nicht ganz, verloren.

Bei Patient Nr. 2 (siehe Abb. 27) ist die Abnahme der Bakterizidie bereits bei der zweiten ATT bemerkbar, die 12 Stunden nach der ersten erfolgte. Vermutlich geht die Fähigkeit zur Opsonisierung umso schneller wieder verloren, je schlechter die Ausgangslage war (Patient Nr. 3 und 4, siehe Abb. 29 und Abb. 31). Wird eine ATT vorgenommen, erscheint es somit bei einem schlechten klinischen Befund angebracht, die zweite ATT innerhalb von 12 Stunden nach der ersten ATT vorzunehmen.

2.6. Eine ATT bei Toxoplasmose

Bei diesem Kind wurden ab der 28. SSW eine Gewichtsabnahme und ein Oligohydramnion festgestellt. Das Ultraschallbild zeigte ein hydropisches Kind. Am 11.03.1977 wurde in der 33. SSW die Geburt eingeleitet. Das 1900 g schwere weibliche NG zeigte einen schweren Hydrops, zunächst unklarer Ursache.

Obwohl im Rhesus-System keine Inkompatibilität vorlag und der Coombs-Test negativ ausfiel, sprach das Blutbild eindeutig für eine Erythroblastose:

Anämie mit einem Hämatokrit von 38 venös

68 000 Leukozyten, ganz überwiegend Erythroblasten
Thrombozytopenie mit 15 000

Hyperbilirubinämie: Bilirubin gesamt: 5,5

direkt: 2,77

Zusätzlich bestand eine Anurie.

Noch am 11.03.1977 wurde abends aus zwei Gründen eine ATT vorgenommen:

1. wegen der Anämie und Erythroblastose
2. wegen der zunehmenden Retention harnpflichtiger Substanzen

Nach zwei Tagen, am 13.03.1977, verstarb das Kind, vermutlich an der irreversiblen Anurie.

Im Rahmen der ATT konnte dem Kind soviel Blut entnommen werden, daß ein direkter Phagozytose-Bakterizidietest mit Untersuchung der kindlichen Granulozyten durchgeführt werden konnte.

Der Test zeigte ein unerwartetes Resultat:

1. Das Patientenserum opsonisierte in Kombination mit Kontroll- und insbesondere mit den Patientengranulozyten die Bakterien besser als das Poolserum (siehe Abb. 32).
2. Das Spenderserum besaß zusammen mit den Kontrollgranulozyten keine große Opsonisierungskapazität (siehe Abb. 32).
3. Nach der ATT war die humorale und zelluläre Infektabwehr des Kindes geschwächt. Das Patientenserum

tötete in Verbindung mit den Leukozyten der Kontrollperson die Bakterien nur mäßig ab (siehe Abb. 33).

4. Die ausgezeichnete Phagozytoseleistung der Patientengranulozyten, zusammen mit dem Patientenserum, das vor der ATT gewonnen worden war, war nach der ATT in hohem Maße vermindert (siehe Abb. 33).
5. Die Phagozytoseleistung der Patientengranulozyten ohne Serumzusatz und mit Poolserum war nach der ATT geringfügig verbessert. Dieser geringe Unterschied könnte versuchsbedingt sein (siehe Abb. 32 und 33).

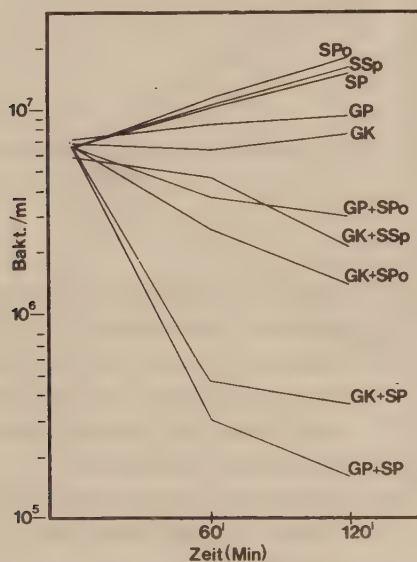


Abb. 32: Direkter Phagozytose-Bakterizidietest: Vergleich der Patientengranulozyten und des Patientensерums vor ATT wegen Toxoplasmose mit dem Kontrollserum und den Kontrollgranulozyten sowie dem Pool- und Spenderserum. G=Granulozyten; S=Serum; K=Kontrollperson; P=Patient; Po=Poolserum; Sp=Spenderserum.

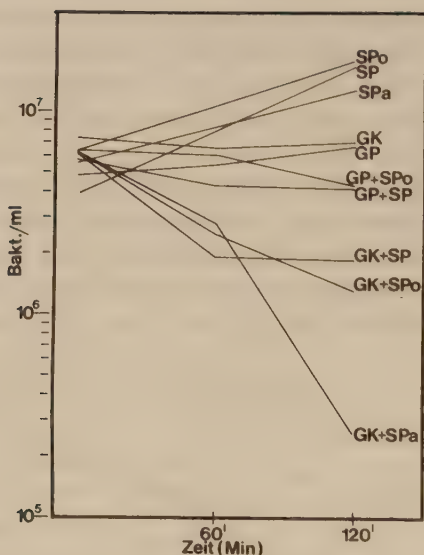


Abb. 33: Direkter Phagozytose-Bakterizidietest mit *Serratia marcescens*: Vergleich der Patientengranulozyten und des Patientenserums nach ATT wegen Toxoplasmose mit dem Kontrollserum und den Kontrollgranulozyten sowie dem Poolserum.

G=Granulozyten; S=Serum; P=Patient; Po=Poolserum; Pa=Patientenserum, 8 Stunden vor ATT abgenommen.

Zur Absicherung dieses Ergebnisses wurde an den direkten ein indirekter Test angeschlossen (siehe Abb. 34).

Die Kontrollgranulozyten töteten zusammen mit dem kindlichen Serum, das vor der ATT entnommen worden

war, 93,1 % der ursprünglich vorhandenen Bakterien ab. Das post-Austauschblut vermochte die Bakterien nicht mehr so gut zu opsonisieren, so daß die Kontrollgranulozyten nur 77,2 % der ursprünglichen Bakterieneinsaat vernichten konnten.

Zufällig war dem Kind 8 Stunden vor der ATT aus klinisch-diagnostischen Gründen eine Blutprobe entnommen worden. Diese wurde im direkten Phagozytose-Bakterizidietest mituntersucht, in dem es eine Bakterienabtötung von 97 % der ursprünglichen Bakterieneinsaat aufwies.

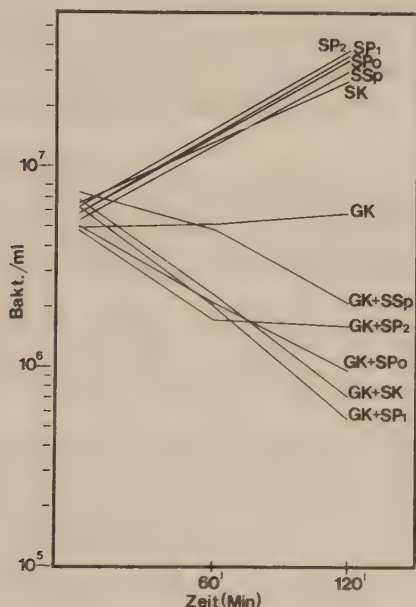


Abb. 34: Indirekter Phagozytose-Bakterizidietest, ATT bei Toxoplasmose, Testbakterien: *Serratia marcescens*. Vergleich des Patientenserums vor und nach ATT mit dem Kontroll-, dem Pool- und dem Spenderserum ohne und mit Zusatz von Kontrollgranulozyten. - GK=Kontrollgranulozyten; S=Serum; Sp=Spenderserum; P₁=Patientenserum vor ATT; P₂=Patientenserum nach ATT; K=Kontrollse-

Die Immunglobulin- und C_3 -Bestimmungen zeigten folgendes Resultat:

	IgG	IgM	IgA	C_3 (mg/100ml)
8 Std. vor ATT	1020	342	0	26
vor ATT	990	285	0	26
nach ATT	950	142	106	46
Spenderblut	1030	99	187	60

Tab. 38: Immunglobulin- und C_3 -Konzentrationen bei ATT wegen Toxoplasmose im prä- und post-Austausch und im Spenderblut sowie 8 Stunden vor ATT.

Das Kind besaß vor der ATT einen quantitativ stark erhöhten IgM-Serumspiegel mit 285 mg/100 ml, der nach der ATT auf 142 mg/100 ml abfiel, vermutlich ist dafür der Dilutionseffekt des Spenderblutes im kindlichen Kreislauf verantwortlich. Bei den ursprünglich niedrigen IgA- und C_3 -Konzentrationen führte das Spenderblut zu einer Konzentrationserhöhung.

Dieser Abfall des IgM-Spiegels steht augenscheinlich in enger Beziehung zu dem Ergebnis des Phagozytose-Killingtests: je niedriger die Konzentration an IgM im kindlichen Blut war, desto geringer war die Bakterizidie des Serums (siehe Tab. 39).

	IgM (mg/100 ml)	%Phagozytose
8 Std. vor ATT	342	97
vor ATT	285	93
nach ATT	142	77,2

Tab. 39: ATT bei Toxoplasmose. Beziehung der IgM-Konzentration zur prozentualen serumabhängigen Bakterienabtötung.

Als Ursache des stark erhöhten IgM-Spiegels wurde eine intrauterine Infektion des Feten vermutet und in dieser Richtung diagnostisch vorgegangen.

Die Serologie zeigte folgende Ergebnisse:

Luesreaktion negativ

Listeriose negativ

Toxoplasmose-KBR negativ

Sabin-Feldman: Titer 1:64 000 positiv

Die intrauterine Infektion mit Toxoplasmose gondii führte somit zu der starken IgM-Eigenproduktion des Feten.

Bei der Sektion gelang es, Protozoen in verschiedenen Organen nachzuweisen, womit die Diagnose Toxoplasmose endgültig abgesichert war.

2.7. Gesunde Neugeborene

24 gesunde Neugeborene dienten als Vergleichsgruppe für die Patienten, bei denen eine ATT durchgeführt wurde und für die pränatal dystrophen bzw. frühgeborenen Kinder.

Im Zusammenhang mit einer aus diagnostischen Gründen erforderlichen Venenpunktion wurde ihnen peripheres Venenblut entnommen und das aufbereitete Nativblut für den Phagozytose-Bakterizidietest verwendet. Es wurde darauf geachtet, daß die Kinder vorher kein Blut und keine Blutderivate erhalten hatten.

Ein direkter Test konnte bei keinem der Kinder durchgeführt werden, da die dafür erforderliche Blutmenge von 10 bis 12 ml eine zu große Belastung für das Kind dargestellt hätte.

Dem Zeitpunkt der Blutentnahme entsprechend, wurden die NG in zwei Gruppen unterteilt: NG, denen das Blut am 1. und 2. Lebenstag, und NG, denen das Blut am 3. bis 9. Lebenstag entnommen wurde.

2.7.1. Gesunde NG, (Blutprobe vom 1. und 2. Lebenstag)
Am 1. Lebenstag wurde 7 Kindern, am 2. Lebenstag
weiteren 4 Kindern Blut entnommen.

2.7.1.1. Anamnestische Angaben zu den NG

Sieben der Patienten waren weiblich, vier waren männlich. Das Gestationsalter und das Geburtsgewicht sind in Abb. 35 dargestellt und Tab. 40 faßt die wichtigsten klinischen Daten zusammen.

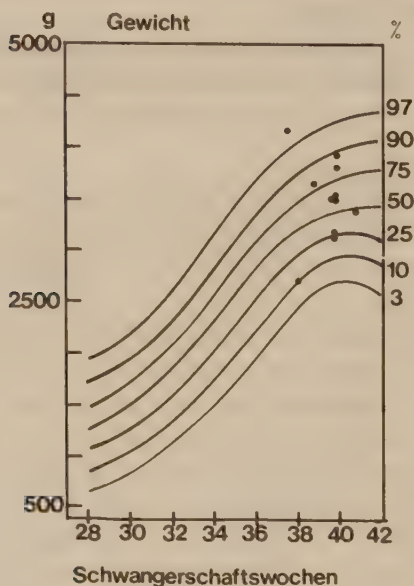


Abb. 35: Gesunde NG, Blutabnahme am 1. und 2. Lebenstag: Reife und Gestationsalter der Kinder zum Zeitpunkt der Geburt.

2.7.1.2. Testergebnisse

Die Einzelergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests sind in Tab. 41 dargestellt. Sie schwanken mit einer Phagozytoserate zwischen -10,4 % und -86,9 % relativ stark, insgesamt ist aber die bakterielle Abwehrkraft im Vergleich zur Kontrollperson verringert (NG/Kontrollperson: $p \leq 0,05$, siehe Abb. 36).

Die Opsonisierungsfähigkeit der NG-Seren ist wesentlich besser als die der Sepsispatienten vor der ATT und als die der Patienten, die wegen Blutgruppeninkompatibilitäten und aus anderen Indikationen ausgetauscht wurden (p jeweils $\leq 0,001$).

Zu den post-Austauschseren beider Gruppen konnte keine unterschiedliche Opsonisierung nachgewiesen werden.

Pat.- Nr.	Ge- schlecht	geb. am:	Abnahme am:	SSW	Geb.- Gew.
1	m	12.11.76	12.11.76	38	4200
2	f	02.11.76	02.11.76	40	3550
3	m	12.11.76	12.11.76	40	3800
4	m	11.11.76	11.11.76	40	3950
5	m	17.11.76	17.11.76	41	3300
6	f	17.11.76	17.11.76	38	2700
7	f	14.03.77	14.03.77	40	3450
8	f	16.11.76	17.11.76	40	3100
9	f	23.11.76	24.11.76	39	3600
10	f	11.11.76	12.11.76	40	3520
11	f	08.11.76	09.11.76	40	3150

Tab. 40: Gesunde NG, Blutabnahme am 1./2. Lebenstag,
anamnestische Daten.

Pat. Nr.	Anzahl der Kol. t_0	Anzahl der Kol. t_2	$\Delta\%$ Phagozytose	Kontrolle	Anzahl der Kol. t_0	Anzahl der Kol. t_2	$\Delta\%$ Phagozytose
1	259	232	-10,4		257	45	-82,5
2	132	40	-69,7		146	10	-93,1
3	240	52	-78,3		336	44	-86,9
4	152	53	-65,1		134	37	-72,4
5	291	197	-23,3		257	45	-82,5
6	189	84	-55,5		228	23	-89,9
7	131	75	-42,7		137	7	-94,8
8	186	33	-82,2		228	23	-89,9
9	165	61	-63,0		184	36	-81,5
10	184	62	-66,3		125	31	-75,2
11	115	15	-86,9		134	31	-76,8

Tab. 41: Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests bei gesunden NG, Blutabnahme am 1./2. Lebenstag

t_2 : Abnahme der Bakterieneinsaat vom Zeitpunkt t_0 (=Null) bis zum Zeitpunkt t_2 nach 120 min. Inkubation

$\Delta\%$ Phagozytose: Abnahme der Bakterieneinsaat von t_0 bis t_2 nach 120 min. Inkubation, ausgedrückt in Prozent der ursprünglichen Konzentration.

t_0 : Ursprüngliche Bakterieneinsaat zum Zeitpunkt t_0 (=Versuchsbeginn)

Die Mittelwerte und deren Standardabweichungen sind in Tab. 46 zusammengefaßt.

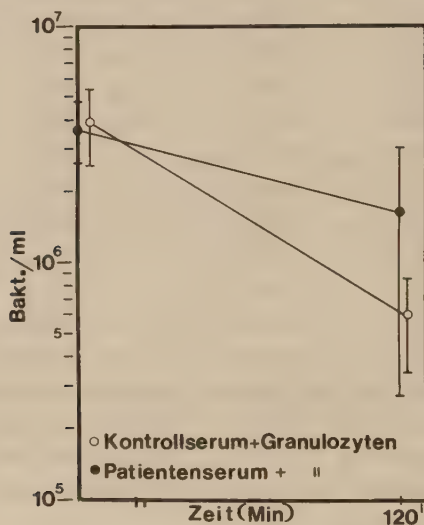


Abb. 36: Halblogarithmische Darstellung der Phagozytose und intrazellulären Abtötung von *Staphylococcus aureus* durch Kontrollgranulozyten in Abhängigkeit von verschiedenen Serumzugaben:
Kontrollserum und Seren von gesunden NG, Blutabnahme am 1. und 2. Lebenstag.

2.7.1.3. Ergebnisse der Immunglobulin- und C₃-Bestimmungen

Die Bestimmung der Immunglobuline und von C₃ konnte nur bei 5 Patienten durchgeführt werden, da bei den restlichen nicht mehr genügend Serum vorhanden war (siehe Tab. 42).

Pat.- Nr.	IgG	IgA	IgM	C ₃ (mg/100ml)
1	1010	0	52	58
2	790	0	2	62
3	970	0	0	54
9	825	0	19	37
11	880	10	0	68
Mittelwerte	895 (93,5)	2 (4,4)	14,6 (22,4)	55,8 (11,7)
()				

Tab. 42: NG, Blutabnahme am 1. und 2. Lebenstag. Immunglobulin- und C₃-Bestimmungen mit Mittelwerten.
=Standardabweichung.

	IgG	IgA	IgM	C ₃ (mg/100ml)
NG, 1./2. Tag	895	2	14,6	55,8
ATT, Sepsis	430	13,5	15,7	27,3
ATT, hämatolog.	454	21,1	34,4	21,0
Normalwerte NG	1100	5	37	

Tab. 43: Gegenüberstellung der Mittelwerte der Immunglobulin- und C₃-Konzentrationen gesunder NG mit Blutabnahme am 1. und 2. Lebenstag und der beiden Austauschgruppen und der allgemein gültigen Normalwerte gesunder NG (85).

Die IgG-Konzentrationen betragen etwa das Zweifache der IgG-Konzentrationen bei den beiden Austauschgruppen vor der ATT, IgM der hämatologischen Gruppe liegt dagegen doppelt so hoch wie bei den NG. Die IgA-Spiegel sind bei den NG stark erniedrigt. Auf eine statistische Auswertung der Werte in Tab. 41 und Tab. 42 wurde angesichts der geringen Fallzahlen bei den NG verzichtet.

2.7.2. Gesunde NG, (Blutprobe vom 3. bis 9. Lebenstag)

In dieser Gruppe wurden 13 gesunde NG getestet. Die Blutproben wurden am 3. bis 9. Lebenstag entnommen.

2.7.2.1. Anamnestiche Angaben zu den NG

Sechs der Kinder waren weibliche, sieben männlichen Geschlechts. Vier wurden in der 39. SSW, sieben in der 40. und zwei in der 41. SSW geboren.

Die Geburtsgewichte schwankten zwischen 2910 g und 3950 g (siehe Abb. 37, Tab. 44).

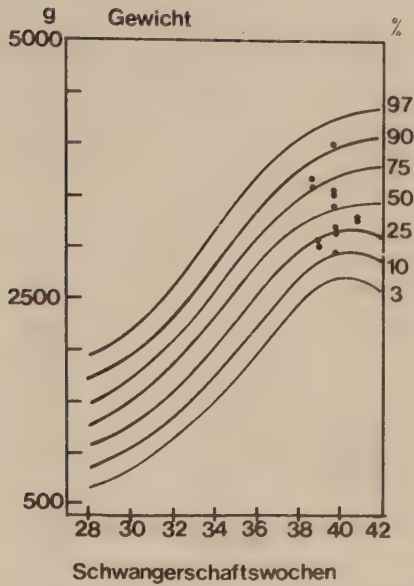


Abb. 37: Gesunde NG, Blutabnahme am 3. bis 9. Lebenstag: Reife und Gestationsalter der Kinder zum Zeitpunkt der Geburt.

2.7.2.2. Testergebnisse

Diese Kinder haben im Vergleich zu der Kontrollperson eine relativ gute Serumfunktion, trotzdem sind die Phagozytoseraten etwas geringer als die der Kontrollperson (siehe Tab. 45 und Abb. 38). Mit statistischen Methoden ist jedoch kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

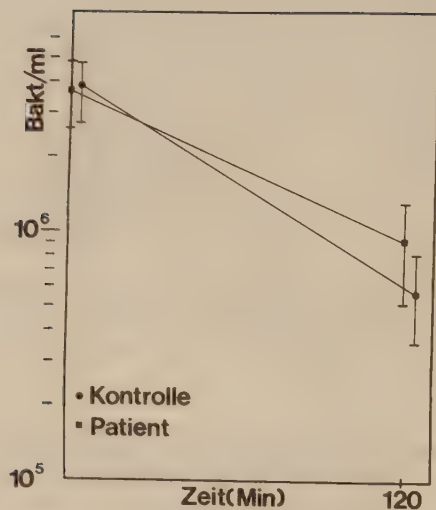


Abb. 38: Halblogarithmische Darstellung der Phagozytose und intrazellulären Abtötung von *Staphylococcus aureus* durch Kontrollgranulozyten in Abhängigkeit von verschiedenen Serumzugaben: Kontrollserum und Seren von gesunden NG, Blutabnahme am 3. bis 9. Lebenstag.

Pat.- Nr.	Ge- schlecht	geb. am:	Abnahme am:	SSW	Geb.- Gew.
1	f	30.10.76	02.11.76	39	3580
2	m	27.11.76	29.11.76	40	3500
3	m	23.11.76	25.11.76	39	3000
4	m	13.11.76	16.11.76	40	3180
5	f	29.10.76	02.11.76	40	2910
6	m	17.11.76	20.11.76	41	3300
7	f	06.11.76	10.11.76	40	3200
8	f	11.11.76	17.11.76	40	3520
9	m	17.11.76	22.11.76	41	3300
10	f	02.11.76	09.11.76	40	3430
11	f	23.11.76	01.12.76	39	3600
12	m	23.11.76	01.12.76	39	3000
13	m	11.11.76	19.11.76	40	3950

Tab. 44: Gesunde NG, Blutabnahme vom 3. bis 9. Lebenstag;
anamnestische Daten.

Pat.- Nr.	Anzahl der Kol. t_0	Anzahl der Kol. t_2	%Phago- zytose	Kon- trolle	Anzahl der Kol. t_0	Anzahl der Kol. t_2	%Phago- zytose
1	187	86	-63,6		181	34	-81,2
2	242	48	-80,1		231	44	-80,9
3	170	41	-75,8		168	32	-80,9
4	184	40	-78,2		228	23	-89,9
5	126	76	-39,7		101	40	-70,3
6	124	65	-47,6		124	41	-66,9
7	119	51	-57,1		146	10	-93,1
8	161	22	-86,3		228	23	-89,9
9	243	32	-86,8		228	23	-89,9
10	157	29	-81,5		146	10	-93,1
11	264	20	-92,4		248	26	-86,7
12	275	36	-86,9		248	26	-86,7
13	142	43	-68,7		134	37	-72,4

Tab. 45: Ergebnisse des Phagozytose-Killingtests bei gesunden NG, Abnahme vom 3. bis 9. Lebenstag. Die Patienten-Nummern entsprechen denen in Tab. 44.

t_0 : Anzahl der Bakterienkolonien zum Zeitpunkt Null

t_2 : Abnahme der Bakterieneinsaat vom Zeitpunkt t_0 bis zum Zeitpunkt t_2 nach 120 min. Inkubation

% Phagozytose: Abnahme der Bakterieneinsaat von t_0 bis t_2 nach 120 min. Inkubation, ausgedrückt in Prozent der ursprünglichen Konzentration.

Mittelwerte der Bakterien- $\Delta\%$ Phagozytose kolonienzahl						ΔN Bakterienkol. nach 120 min.	
t_0	(σ)	t_2	(σ)	$t_0 - t_2$	(σ)	$t_0 - t_2$	(σ)
Gesunde NG 1./2. Tag n=11	185,8 $\pm$ 56,4	82,2 $\pm$ 68,5	-105,4 $\pm$ 44,0	-58,5	$\pm$ 24,1		
Kontrolle n=11	196,9 $\pm$ 69,2	30,2 $\pm$ 13,3	-156,9 $\pm$ 64,0	-84,1	$\pm$ 7,4		
Gesunde NG 3.-9. Tag n=13	184,1 $\pm$ 54,7	45,3 $\pm$ 19,9	-138,8 $\pm$ 65,75	-72,75	$\pm$ 16,3		
Kontrolle n=13	185,5 $\pm$ 51,9	28,5 $\pm$ 10,9	-157,5 $\pm$ 54,1	-83,2	$\pm$ 8,7		

Tab. 46: Gesunde NG, Blutabnahme am 1./2. Tag

Gesunde NG, Blutabnahme am 3. bis 9. Lebenstag

Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests, Mittelwerte und Standardabweichungen.

t_0 : Mittelwerte der Anzahl der Bakterienkolonien zum Zeitpunkt Null

t_2 : Mittelwerte der Anzahl der überlebenden Bakterienkolonien nach 120 min. Inkubation.

ΔN Bakterien: Änderung der Anzahl der Bakterienkolonien in den 120 min. Inkubation

$\Delta\%$ Phagozytose: Abnahme der Konzentration nach 120 min. Inkubation, ausgedrückt in

Prozent der Ausgangskonzentration

G: Standardabweichungen der Mittelwerte.

Zu den beiden Gruppen der Kinder mit ATT besteht zu den vor der ATT gewonnenen Seren ein signifikanter Unterschied mit einem $p \leq 0,001$. Die serumabhängige Abwehrleistung dieser Kinder ist mit einer Bakterienabtötung von $-72,7\%$ zwar besser als die der NG mit der Blutentnahme am 1. und 2. Lebenstag mit $58,5\%$ (siehe Tab. 46), im t-Test war aber kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar. Beim Vergleich mit der Kontrollperson lagen die Kinder knapp an der Grenze für $p=0,05$.

2.7.2.3. Ergebnisse der Immunglobulin- und C_3 Bestimmungen

Bei 8 der Patienten war noch genügend Serum für die Bestimmung der Immunglobuline und von C_3 vorhanden (siehe Tab. 47).

Pat.- Nr.	IgG	IgA	IgM	C_3 (mg/100ml)
1	840	2	6	48
2	930	0	10	25
4	640	0	16	62
5	750	0	30	58
6	790	0	14	52
7	740	10	12	62
8	880	12	20	28
10	970	8	11	54
Mittelwerte	817,5 (109)	4,0 (5,1)	14,9 (7,4)	49,9 (15,8)

Tab. 47: NG, Blutabnahme am 3. bis 9. Lebenstag. Immunglobulin- und C_3 -Bestimmungen mit Mittelwerten.
G = Standardabweichung

Vergleicht man die Immunglobulinspiegel bei den beiden NG-Gruppen, so läßt sich außer einer geringfügigen IgG-Erniedrigung bei den älteren Kindern kein Unterschied feststellen (siehe Abb. 39).

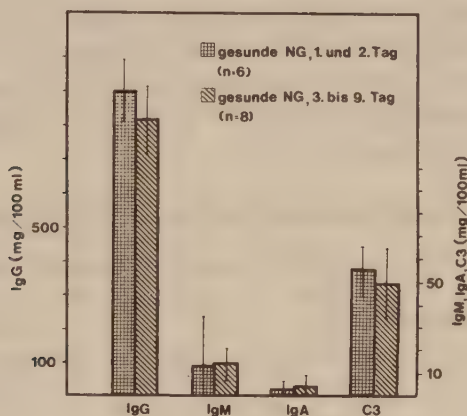


Abb. 39: Gegenüberstellung der Ergebnisse von Immunglobulin- und C_3 -Bestimmungen NG mit Blutabnahme am 1. und 2. bzw. 3. bis 9. Lebenstag.

Insgesamt gesehen, scheinen die zum Zeitpunkt der Blutabnahme älteren Kinder mit -72,7 % abgetöteten Bakterien eine etwas bessere serumabhängige Abwehrkraft gegenüber den getesteten Bakterien zu besitzen als die Kinder am 1. und 2. Lebenstag mit -58,5 %. Statistisch ist dieser Unterschied jedoch nicht begründbar.

2.8. Pränatal dystrophe und frühgeborene Kinder

Zwölf pränatal dystrophe und frühgeborene Kinder wurden ebenfalls auf ihre serumabhängige Abwehrkraft getestet.

Wie in der Gruppe der NG wurde ihnen in Zusammenhang mit einer klinisch-diagnostisch erforderlichen Venenpunktion Nativblut entnommen.

Ein direkter Test war auch hier wegen der zu großen Blutmenge, die dafür erforderlich gewesen wäre, nicht möglich.

2.8.1. Anamnestische Angaben zu den Patienten

Pat.- Nr.	Ge- schlecht	geb. am:	Abnahme am:	SSW	Geb.- Gew.	Serum- konserve
1	w	17.11.76	18.11.76	40	2850	
2	w	13.11.76	20.11.76 23.11.76	37	1900	
3	m	22.11.76	23.11.76 26.11.76	40	2550	
4	w	22.11.76	23.11.76	40	2290	
5	w	01.12.76	02.12.76	40	2840	
6	w	27.11.76	01.12.76	30	1500	
7	m	04.04.76	04.04.76 10.04.76	32	1530	
8	m	29.11.76	01.12.76	34	1570	X
9	w	03.11.76	12.11.76	31	1500	X
10	w	29.11.76	30.11.76 09.12.76	39	2200	X
11	m	21.11.76	09.12.76	31	1300	X
12	w	13.11.76	20.11.76	35	2180	X

Tab. 48: Pränatal dystrophe und frühgeborene Kinder, anamnestische Angaben und Daten der Blutentnahmen.

Diese Patientengruppe ist sehr heterogen zusammengesetzt (siehe Tab. 48). Große Unterschiede bestehen hinsichtlich der Schwangerschaftsdauer, des Geburtsgewichts und des Alters der Kinder zum Zeitpunkt der Blutentnahme (siehe Abb. 40). Außerdem erhielten einige der Kinder im Rahmen einer Infektionsprophylaxe 10 bis 20 ml einer Serumkonserve (Biseko^R) infundiert.

Acht der Kinder waren weiblichen, vier männlichen Geschlechts.

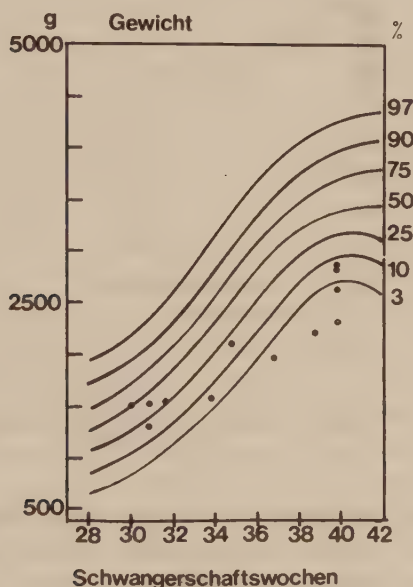


Abb. 40: Pränatal dystrophe und frühgeborene Kinder: Reife und Gestationsalter der Kinder zum Zeitpunkt der Geburt.

2.8.2. Testergebnisse

Die serumabhängigen Phagozytoseraten der Kinder weisen große Schwankungen auf, die von einem Bakterienwachstum um +66,1 % bis zu einer Abtötung von -95,7 % der ursprünglichen Bakterieneinsaat reichen. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht weder zur Kontrollperson noch zu den normalen NG (siehe Tab. 49 und 50, Abb. 41).

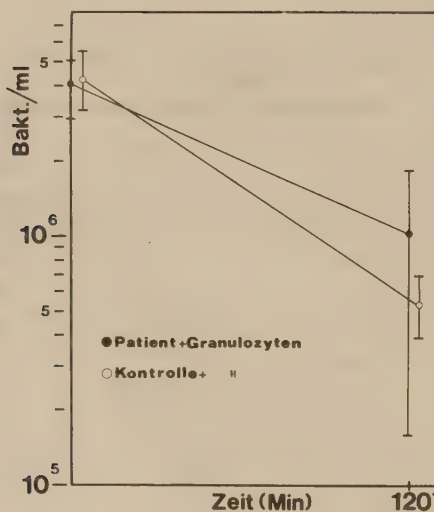


Abb. 41: Halblogarithmische Darstellung der Phagozytose und intrazellulären Abtötung von *Staphylococcus aureus* durch Kontrollgranulozyten in Abhängigkeit von verschiedenen Serumzugaben:
Kontrollserum und Seren von pränatal dystrophen und frühgeborenen Kindern.

Pat. Nr.	Anzahl t_0	der Kol. t_2	$\Delta\%$ Phagozytose	Kontrolle	Anzahl t_0	der Kol. t_2	$\Delta\%$ Phagozytose
1	204	44	-78,4		228	23	-89,9
2	166	45	-72,9		184	32	-82,6
	121	25	-79,3		134	27	-79,85
3	222	65	-70,7		226	42	-81,4
	142	56	-60,6		184	34	-81,5
4	255	75	-70,6		257	25	-90,3
	276	43	-84,4		286	24	-91,6
5	274	53	-80,6		296	36	-87,8
6	229	57	-75,1		284	34	-88,0
7	118	196	+66,1		146	16	-89,0
	107	76	-29,0		106	16	-84,9
8	280	12	-95,7		248	16	-93,5
9	201	15	-92,5		284	24	-91,5
10	264	20	-92,4		248	26	-89,5
	229	37	-83,8		248	26	-89,5
11	175	21	-88,0		184	24	-86,9
12	165	23	-86,0		154	34	-79,9

Tab. 49: Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests bei pränatal dystrophen Kindern.

t_0 : Anzahl der Bakterienkolonien zum Zeitpunkt t_0 (Null)

t_2 : Abnahme der Bakterieneinsaat vom Zeitpunkt t_0 bis zum Zeitpunkt t_2 nach 120 min. Inkubation

$\Delta\%$ Phagozytose: Abnahme der Bakterieneinsaat von t_0 bis t_2 nach 120 min. Inkubation, ausgedrückt in Prozent der ursprünglichen Konzentration,

Mittelwerte der Bak- terienkolonienzahl		$\Delta\%$ Phagozytose nach 120 min.		ΔN Bakterienkol. nach 120 min.				
t_0	(σ)	t_2	(σ)	t_0-t_2	(σ)			
Pat. n=17	201,6	$\pm 58,6$	50,8	$\pm 42,55$	-69,1	$\pm 38,1$	-151,1	$\pm 85,2$
Kontr. n=17	217,5	$\pm 59,2$	27,0	$\pm 7,5$	-86,9	$\pm 4,4$	-197,1	$\pm 63,3$

Tab. 50: Pränatal dystrophe Kinder. Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidie-
tests, Mittelwerte und Standardabweichungen.

t_0 : Mittelwerte der Anzahl der Bakterienkolonien zum Zeitpunkt Null

t_2 : Mittelwerte der Anzahl der Bakterienkolonien nach 120 min. In-
kubation,

$\Delta\%$ Phagozytose: Abnahme der Bakterienkonzentration nach 120 min. In-
kubation, ausgedrückt in Prozent der Ausgangskonzen-
tration.

σ : Standardabweichungen der Mittelwerte

2.8.3. Ergebnisse der Immunglobulin- und C₃-Bestimmungen

Bei zehn der Kinder war genügend Serum für die Immunglobulin- und C₃-Bestimmung vorhanden. Die Ergebnisse sind in Tab. 51 zusammengefaßt.

Pat.- Nr.	IgG	IgA (mg/100ml)	IgM	C ₃	Serumgabe vor Blutentnahme
1	1010	10	0	54	
2	980	0	10	46	
4a	525	4	0	38	
4b	545	6	10	37	
6	880	0	35	35	
7a	280	0	2	44	
7b	380	0	20	48	X
9	430	0	68	48	X
10	1095	12	56	48	X
11	360	4	35	47	X
Mittel- werte	(mg/100ml)	(5)			
	648,5 (309)	4,0 (4,6)	23,6 (24,1)	44,5 (6,0)	

Tab. 51: Pränatal dystrophe und frühgeborene Kinder:
Ergebnisse der Immunglobulin- und C₃-Bestim-
mungen mit Mittelwerten.
G = Standardabweichungen

Zwischen den NG und pränatal dystrophen bzw. frühgeborenen Kindern besteht hinsichtlich der Serumkonzentrationen an IgG, IgA, IgM und C₃ kein Unterschied ($p > 0,05$). Allerdings sind die IgM-Konzentrationen der Kinder, denen die Serumkonserve infundiert wurde, erhöht im Vergleich zu den Kindern ohne dieses Präparat. Der mögliche Einfluß der Serumkonserve auf das Phagozytose-Bakterizidieverhalten der Granulozyten wird unter 2.9.4. näher untersucht.

2.9. Frühgeborene und Neugeborene vor und nach Serumtransfusion

In der Gruppe der pränatal dystrophen und frühgeborenen Kinder entsprach die serumabhängige Bakterienabtötungsrate in etwa der gesunder NG. Die IgG-Spiegel waren bei den pränatal dystrophen und frühgeborenen Kindern mit einem Mittelwert von 650 mg/100 ml ziemlich niedrig (siehe Tab. 51). Die Konzentrationen an IgM waren dagegen deutlich bei den Patienten Nr. 7b, 9, 10 und 11 der Tab. 51 erhöht. Allen diesen Patienten war gemeinsam, daß ihnen vor der Blutentnahme für den Test eine Serumkonserve infundiert worden war. Um diese IgM-Erhöhung und den damit verbundenen Einfluß auf die Leukozytenfunktion im Phagozytose-Bakterizidietest abzuklären, entnahmen wir von sieben Kindern unmittelbar nach ihrer Einlieferung in die Klinik eine Blutprobe. Anschließend erhielten sie die Seruminfusion.

Im Zeitraum von einem bis vier Tage nach der Seruminfusion wurde zum zweiten Mal venös Nativblut entnommen und beide so gewonnenen Seren im Phagozytose-Killingtest mit anschließender Immunglobulin- und C_3 -Bestimmung untersucht.

Um möglichst gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen, testete man die Seren vor und nach Gabe der Serumkonserve im gleichen Ansatz.

Zwei Tage vor dem Test tauten alle Seren wegen eines Stromausfalls auf. Da davon aber sowohl die Seren ohne als auch mit Serumkonserve betroffen waren, ist anzunehmen, daß der Verlust an Immunglobulinen und Komplement bei beiden Serumarten den gleichen Betrag ausmachte, und sie trotzdem vergleichbar sind.

2.9.1. Anamnestische Angaben zu den FG und NG

Tab. 52 stellt die wichtigsten anamnestischen Daten und die Zeiten der Blutentnahme zusammen.

Pat.- Nr.	Ge- schlecht	geb. am:	Abnahme am:	SSW	Geb.- Gew.	Serum- konserve
1	m	10.03.77	10.03.77 13.03.77	33	1760	X
2	w	08.01.77	08.01.77 10.01.77	31	1300	X
3	m	04.03.77	04.03.77 08.03.77	31	1720	X
4	m	08.03.77	08.03.77 10.03.77	31	1970	X
5	m	04.04.77	04.04.77 10.04.77	32	1530	X
6	w	14.01.77	14.01.77 15.01.77	31	1780	X
7	w	14.03.77	14.03.77 15.03.77	40	3450	X

Tab. 52: Kinder vor und nach Gabe einer Serumkonserve, anamnestische Angaben und Abnahmedaten der Blutproben.

2.9.2. Testergebnisse

Die Phagozytose und das intrazelluläre Abtöten von Bakterien sind nach der Infusion der Serumkonserve (10 ml pro kg Körpergewicht) nachweisbar verbessert. Die Einzelwerte des Phagozytose-Bakterizidietests sind in Tab. 53 und 54, deren Mittelwerte und Standardabweichungen in Tab. 55 zusammengestellt. Abb. 42 stellt das Ergebnis des Phagozytose-Bakterizidietests graphisch dar.

Die Phagozytose und das intrazelluläre Abtöten von Bakterien sind nach der Infusion der Serumkonserve (10 ml/kg Körpergewicht) nachweisbar verbessert ($p=0,05$).

Pat.- Nr.	Anzahl der Kól. t_0	t_2	$\Delta\%$ Phagozytose	Kontrolle	Anzahl der Kól. t_0	t_2	$\Delta\%$ Phagozytose
1	110	152	+52,7		106	8	-92,4
2	248	350	+41,1		242	11	-95,4
3	107	154	+43,9		137	7	-94,8
4	174	244	+40,2		137	7	-94,8
5	118	196	+66,1		186	16	-84,9
6	131	101	-22,9		108	8	-92,4
7	159	112	-29,6		137	7	-94,8

Tab. 53: Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests bei Kindern vor Gabe einer Serumkonserve.

t_0 : Anzahl der Bakterienkolonien zum Zeitpunkt t_0 (Null)

t_2 : Ab- bzw. Zunahme der Bakterieneinsaat vom Zeitpunkt t_0 bis zum Zeitpunkt t_2 nach 120 min. Inkubation

$\Delta\%$ Phagozytose: Änderung der Bakterienkonzentration nach 120 min. Inkubation, ausgedrückt in Prozent der Ausgangskonzentration.

Pat.- Nr.	Anzahl der Kol. t_0	Anzahl der Kol. t_2	$\Delta\%$ Phagozytose	Kontrolle	Anzahl der Kol. t_0	Anzahl der Kol. t_2	$\Delta\%$ Phagozytose
1	85	104	+22,35		106	8	-92,4
2	235	254	+10,9		242	11	-95,4
3	149	34	-77,2		137	7	-94,8
4	130	89	-31,5		137	7	-94,8
5	107	127	+18,7		186	16	-84,9
6	123	87	-29,7		108	8	-92,4
7	146	98	-32,9		137	7	-94,8

Tab. 54: Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests bei Kindern nach Gabe einer Serumkonserve.

t_0 : Anzahl der Bakterienkolonien zum Zeitpunkt t_0 (Null)

t_2 : Ab- bzw. Zunahme der Bakterieneinsaat vom Zeitpunkt t_0 bis zum Zeitpunkt t_2 nach 120 min. Inkubation

$\Delta\%$ Phagozytose: Änderung der Bakterienkonzentration nach 120 min. Inkubation, ausgedrückt in Prozent der Ausgangskonzentration.

Mittelwerte der Anzahl der Bakterienkolonien		$\Delta\%$ Phagozytose nach 120 min.		ΔN Bakterienkol. nach 120 min.	
t_0	t_2	(σ)	$t_0 - t_2$	(σ)	$t_0 - t_2$
(σ)					
vor Gabe der Serumkonserve					
149,6	+50,1	187,0	+86,8	+27,4	+37,4
(n=1)					+55,8
nach Gabe der Serumkonserve					
139,3	+47,7	113,3	+68,1	-17,05	+36,2
(n=7)					-26,0
Kontrolle					
138,7	+48,1	9,1	+3,4	-92,8	+3,7
(n=7)					-141,0
					+46,6

Tab. 55: Kinder vor und nach Gabe einer Serumkonserve,

Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests, Mittelwerte und Standardabweichungen.

t_0 : Mittelwerte der Anzahl der Bakterienkolonien zum Zeitpunkt t_0 (=Null)

t_2 : Mittelwerte der Anzahl der Bakterienkolonien zum Zeitpunkt t_2 nach 120 min. Inkubation

$\Delta\%$ Phagozytose: Abnahme der Bakterienkonzentration nach 120 min. Inkubation, ausgedrückt in Prozent der Ausgangskonzentration.

σ : Standardabweichungen der Mittelwerte.

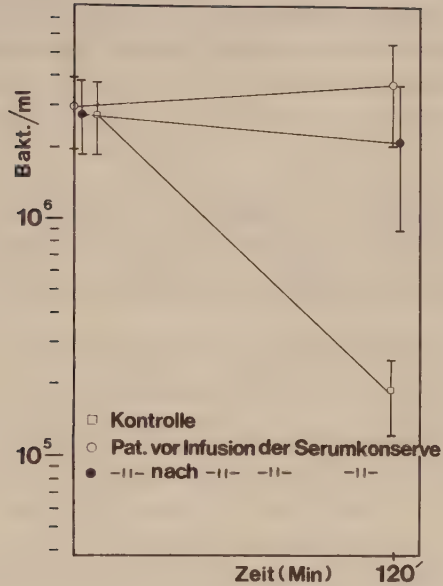


Abb. 42: Halblogarithmische Darstellung der Phagozytose und intrazellulären Bakterienabtötung (*Staphylococcus aureus*) durch Kontrollgranulozyten in Abhängigkeit von verschiedenen Serumzugaben:
Vergleich von Patientenserum vor und nach Infusion einer Serumkonserve mit einem Kontrollserum.

2.9.5. Ergebnisse der Immunglobulin- und C_3 -Bestimmungen

Bei Patient 7 war weder vor noch nach Infusion der Serumkonserve genügend Serum für die Bestimmung der Immunglobulin- und C_3 -Konzentrationen vorhanden.

	IgG	IgA	IgM	C_3	(mg/100 ml)
Pat. vor Biseko n=6	453,3	3,25	4,0	42,3	
Pat. nach Biseko n=6	581,6	13,75	37,75	51,7	

Tab. 56a: Immunglobulin- und C_3 -Bestimmungen (Mittelwerte) vor und nach Infusion einer Serumkonserve.

Ein signifikanter Unterschied vor/nach Gabe der Serumkonserve ist für IgA ($p=0,05$) und IgM ($p=0,01$) nachweisbar.

Die Mittelwerte der Immunglobulin- und C_3 -Bestimmungen sind in Tab. 56b aufgeführt.

	IgG	IgA	IgM	(mg/100 ml)
Biseko ^R	820	185	75	
Normalserum	1250	210	125	
Kontrollserum ¹ 123		233	136	
NG-Serum	1000 (± 200)	1,0 ($\pm 1,0$)	16,5 ($\pm 5,4$)	

Tab. 56b: Immunglobulingehalt der Serumkonserve (Biseko^R) im Vergleich zu normalem Erwachsenenserum, zur Kontrollperson und zum Immunglobulingehalt gesunder NG.

Das Normal- und Kontrollserum besitzen ausnahmslos höhere Spiegel an Immunglobulinen als das NG-Serum mit und ohne Biseko (15, 85). Während die Konzentration an IgG in Biseko niedriger ist als im Serum gesunder NG, sind dessen IgA- und IgM-Spiegel deutlich erhöht im Vergleich zum NG-Serum.

2.9.4. Vergleich der Kontrollperson im Phagozytose-Bakterizidietest mit einem NG-Serum mit und ohne in vitro-Zusatz kommerziell verfügbarer Serumbestandteile.

Als Kontrollperson diente eine gesunde Erwachsenenperson, die in allen bisherigen Tests als Kontrollperson fungierte.

Da von einem geeigneten NG die für den Test erforderliche Blutmenge nicht erhältlich war, verwendete man das Blut eines reifen, neugeborenen Kindes, das vor der ATT abgenommen worden war.

In einem Vortest phagozytierte es ähnlich wie ein NG (-67,2 %, ATT wegen Blutgruppeninkompatibilitäten und aus anderen Indikationen, Patient Nr. 11, Tab. 23). Die ATT wurde wegen einer BO-Inkompatibilität am 2. Lebenstag durchgeführt.

Auch klinisch entsprach das Kind mit einem Geburtsgewicht von 3200 g und einer Schwangerschaftsdauer von 40 Wochen einem gesunden NG. Das Gesamtbilirubin betrug vor dem Blutaustausch 12,18 mg/100 ml, das direkte Bilirubin 1,69 mg/100 ml.

Das Blutvolumen eines NG beträgt 80 bis 100 ml pro kg Körpergewicht, das untersuchte Kind besaß somit ein Blutvolumen von ungefähr 300 ml. Die Infusionsmenge an Biseko^R würde bei der üblichen Dosierung von 10 ml pro kg Körpergewicht pro Tag 30 ml betragen haben.

In vitro wurde daher zu 1 ml Serum dieses Kindes und der Kontrollperson je 0,1 ml Biseko^R zugesetzt,

was somit anteilmäßig (ohne Berücksichtigung der korpuskulären Blutbestandteile) der Menge entspricht, die dem Kind in vivo infundiert worden wären.

Diese vier Seren wurden dann im Phagozytose-Killingtest auf ihre Opsonisierungsfähigkeit geprüft (siehe Tab. 57).

	Anzahl der Kolonien t_0	t_2	%Phago- zytose	IgG	IgM (mg/100 ml)	IgA	C_3
Kontrolle ohne Serumkonserve	184	12	-93,5	1230	136	233	56
Kontrolle mit Serumkonserve	172	21	-87,8	1080	118	230	56
Patient ohne Serumkonserve	195	72	-63,1	1050	5	0	36
Patient mit Serumkonserve	178	52	-70,1	980	23	14	38

Tab. 57: Seren mit und ohne Zusatz von Serumbestandteilen (Biseko^R), Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests und der IgG, IgA, IgM- und C_3 -Bestimmungen.
 t_0 : Anzahl der Bakterien zum Zeitpunkt t_0 (Null).
 t_2 : Anzahl der Bakterienkolonien nach 120 min. Inkubation.

%Phagozytose: Abnahme der Bakterienkonzentration nach 120 min. Inkubation, ausgedrückt in Prozent der Ausgangskonzentration.

Abb. 43 stellt das Ergebnis des Phagozytose-Bakterizidietests graphisch dar.

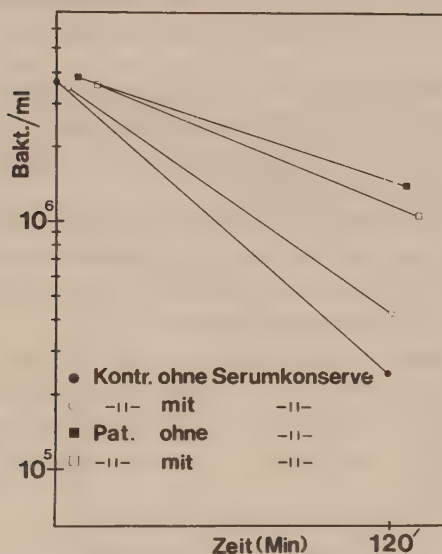


Abb. 43: Halblogarithmische Darstellung der Phagozytose und intrazellulären Abtötung von *Staphylococcus aureus* im Phagozytose-Bakterizidietest durch Kontrollgranulozyten in Abhängigkeit von verschiedenen Serumzugaben:

Kontrollserum mit und ohne Serumkonserve
 Patientenserum mit und ohne Serumkonserve

Serumfunktion der Kontrollperson: Nach Gabe der Serumkonserve werden die Testbakterien etwas schlechter phagozytiert als ohne Zusatz dieses Präparates. IgG, IgA und IgM sind etwas erniedrigt, C₃ bleibt unverändert (siehe Tab. 57).

Serumfunktion des Patienten: Sie wurde durch die Zugabe von Biseko^R etwas verbessert. IgG ist nach der Gabe des Serumderivats erniedrigt, IgM, IgA und C₃ sind erhöht.

Die Immunglobulinspiegel pendeln sich augenscheinlich auf Werte ein, die jeweils zwischen den Konzentrationen des Patienten- bzw. Kontrollserums und der Serumkonserve liegen.

Je schlechter die Kinder primär mit Immunglobulinen ausgestattet sind (vor allem hinsichtlich IgM und IgA), desto größer scheint diesem Test nach der therapeutischen Nutzen der Serumkonserve zu sein.

2.10. Verlaufskontrollen bei drei NG

Bei drei Kindern wurden zwischen 4 und 6 Blutproben über einen Zeitraum von 3 bis 6 Wochen entnommen, um das Verhalten dieser Seren im Phagozytose-Bakterizidietest zu verfolgen.

2.10.1. Verlaufskontrolle bei einem frühgeborenen, etwas pränatal dystrophen Kind

Der Junge wurde in der 31. SSW mit einem Geburtsgewicht von 1760 g geboren. Seine Lungenreifung war nicht abgeschlossen und bei der Einlieferung in die Klinik wurde ein beginnendes RDS festgestellt, das aber durch konservative Maßnahmen sehr gut zu beherrschen war. Der klinische Verlauf war dann komplikationslos.

Die insgesamt schlechte serumabhängige Abwehrleistung dieses Kindes wird durch die Infusion einer Serumkonserve (Biseko^R, 10 ml/kg Körpergewicht am 11.03.77)

verbessert, fällt dann aber auf die unbefriedigenden Ausgangswerte zurück (siehe Abb. 44). Die IgG-Spiegel sinken kontinuierlich ab, während die der übrigen Immunkomponenten durch die Serumkonserve angehoben werden. IgM fällt wieder auf 10 mg/100 ml ab, IgA bleibt in etwa konstant, C₃ steigt dagegen kontinuierlich weiter an (Abb. 45).

Die verbesserte Phagozytose am 13.03.77 könnte durch die erhöhte IgM-Konzentration verursacht sein, die abermalige Verschlechterung der Bakterizidie ist aber allein aus diesem Befund nicht zu erklären.

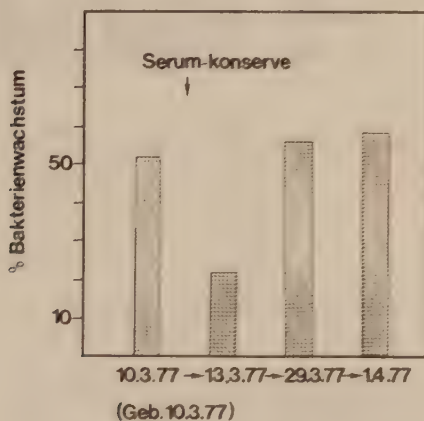


Abb. 44: Graphische Darstellung des prozentualen Bakterienwachstums im Phagozytose-Bakterizidietest mit *Staphylococcus aureus* bei einem frühgeborenen, etwas pränatal dystrophen Kind: Verlaufskontrolle an vier verschiedenen Tagen nach Gabe einer Serumkonserve.

→: Gabe einer Serumkonserve

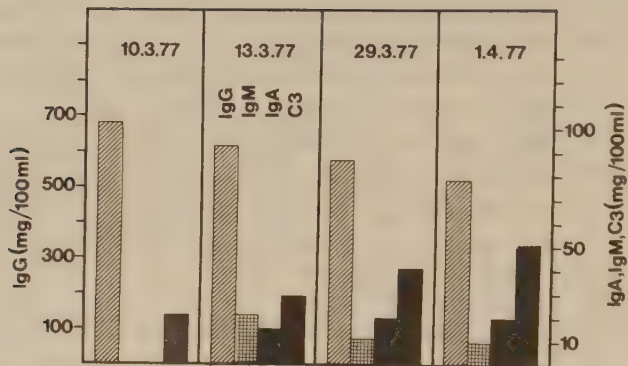


Abb. 45: Veränderungen der Immunglobulin- und C₃-Konzentrationen bei einem pränatal dystrophen FG im Verlauf von vier aufeinanderfolgenden Blutentnahmen und unter Serumzufuhr.

13.03.77: Infusion einer Serumkonserve.

2.10.2. Verlaufskontrolle bei zwei FG

2.10.2.1. Ergebnisse bei Kind 1

Das 1970 g schwere FG wurde durch eine Sectio in der 31. SSW wegen Beckenendlage entbunden. Der klinische Verlauf war bei diesem Kind komplikationslos.

Mit vier Blutentnahmen über einen Zeitraum von 6 Wochen sollte das Abwehrverhalten des Kindes gegenüber Bakterien getestet werden.

Die Opsonisierung der Staphylokokken ist nach einer dreitägigen Infusion von je 15 ml (08.03. bis 10.03.77) einer Serumkonserve sprunghaft verbessert und steigt weiter kontinuierlich an (Abb. 46).

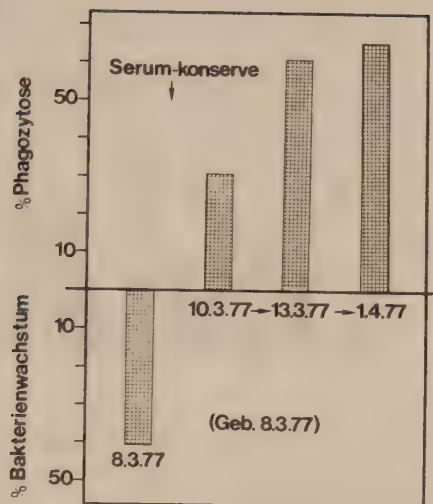


Abb. 46: Halblogarithmische Darstellung der Zu- bzw. Abnahme der Bakterienkonzentrationen bei einem frühgeborenen Kind an vier verschiedenen Tagen nach Gabe einer Serumkonserve. Getestet im Phagozytose-Bakterizidietest mit *Staphylococcus aureus*.

Sämtliche Immunglobuline einschließlich C_3 sind nach der Applikation des Serumderivats erhöht und steigen weiter an (siehe Abb. 47).

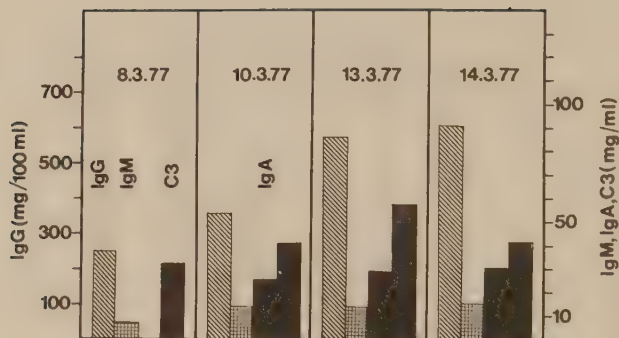


Abb. 47: Veränderungen der Immunglobulin- und C₃-Konzentrationen bei einem FG im Verlauf von vier aufeinanderfolgenden Blutentnahmen nach Infusion einer Serumkonserve.
→: Infusion der Serumkonserve

2.10.2.2. Ergebnisse bei Kind 2

Sechs Blutentnahmen wurden bei diesem FG im Verlauf von vier Wochen durchgeführt. Acht Tage vor der Geburt trat der Blasensprung ein. Das Kind wurde in der 31. SSW mit einem Gewicht von 1720 g geboren. Das klinische Bild, das anfangs nicht zufriedenstellend war (08.03.77 Diagnose eines Erythema toxicum), besserte sich zusehends und war ab dem 16.03.77 gut, der weitere Verlauf komplikationslos. Auch diesem Kind wurden zur Infektionsprophylaxe am 04./05.03.77 jeweils 20 ml einer Serumkonserve infundiert.

Der Phagozytose-Bakterizidietest zeigt, bei anfangs schlechten Werten, nach der Verabreichung des Serumpräparates eine sehr gute Phagozytose und ein sehr gutes intrazelluläres Abtöten der Bakterien an. Im weiteren Verlauf der Untersuchung verschlechtert sich die Abwehrfunktion zunehmend. Die Phagozytoserate sinkt von -77,2 % am 08.03.77 auf -46,6 % am 05.04.77 (siehe Abb. 48).

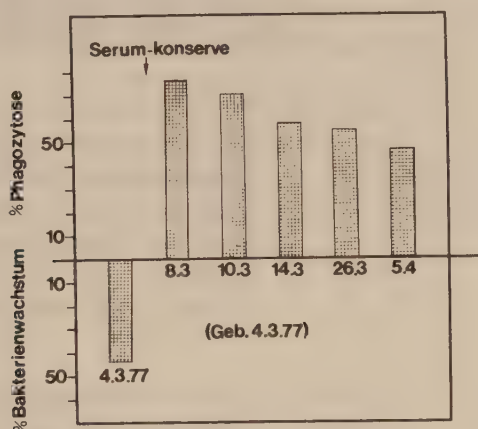


Abb. 48: Halblogarithmische Darstellung der Zu- bzw. Abnahme der Bakterienkonzentrationen (*Staphylococcus aureus*) im Phagozytose-Bakterizidietest bei einem FG im Verlauf von 6 Blutentnahmen und nach Infusion einer Serumkonserve (Biseko^R).
→: Infusion der Serumkonserve.

Nach Infusion der Serumkonserve sind die Spiegel der Immunglobuline und von C₃ erhöht. In der nachfolgenden Zeit fällt IgG kontinuierlich ab, C₃ bleibt in etwa konstant. Die Konzentration an IgM sinkt auf 14 mg/100 ml, während IgA bereits sechs Tage nach Applikation der Infusion nicht mehr nachweislich im Serum vorhanden ist (siehe Abb. 49).

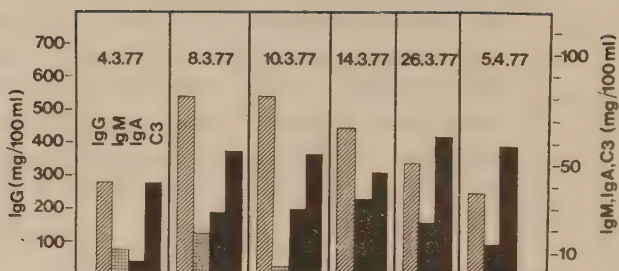


Abb. 49: Veränderungen der Immunglobulin- und C_3 -Konzentrationen bei einem FG (Patient Nr. 2) im Verlauf von sechs aufeinanderfolgenden Blutentnahmen nach Infusion einer Serumkonserve.

04./05.03.77: Gabe der Serumkonserve

Durch die Gabe der Serumkonserve wurde die Opsonisierungsfähigkeit des Serums aller drei Kinder deutlich verbessert.

Bei zwei Kindern ging dieser therapeutische Effekt im anschließenden Beobachtungszeitraum teilweise wieder verloren, bei einem Kind stiegen die Phagozytoseraten weiter an.

Da alle drei Kinder in der Klinik das Serumderivat infundiert bekamen (dies wird allen FG und infektionsgefährdeten Risiko-NG verabreicht), konnte die Eigenentwicklung des Abwehrsystems nicht objektiv genug beobachtet werden. Von gesunden NG war wegen deren zu kurzen Verweildauer in stationärer Behandlung keine Verlaufskontrolle möglich.

2.11. Fruchtwasser-Untersuchungen

Ein vorzeitiger Blasensprung hat für das ungeborene Kind aus verschiedenen Gründen ein erhöhtes Infektionsrisiko zur Folge:

Aus der Vagina aszendierende Erreger können das Fruchtwasser infizieren und das Risiko an einer Sepsis zu erkranken, ist bei einem solchen Kind deutlich erhöht (32, 61).

Mit der Frage, ob das Fruchtwasser selbst das Kind vor Infektionen schützt, prüften wir es im Phagozytose-Bakterizidietest, wo es wie Serum behandelt und in den gleichen Verdünnungen eingesetzt wurde.

Die 10 Proben, meist vaginal intra partum gewonnen, wurden mit Hilfe eines Bakterienfilters von Mikroorganismen gereinigt und anschließend in einem Ausstrich auf ihre Keimfreiheit geprüft.

2.11.1. Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests

Pat.- Nr.	Anzahl der Kolonien t_0	t_2	%Phago- zytose	Kon- trol.	Anzahl der Kolonien t_0	t_2	%Phag.	Gran.+ ϕ t_0	t_2
1	255	287	+ 12,5	338	37	-89,0	296	438	+ 47,9
2	242	335	+ 38,4	338	37	-89,0	296	438	+ 47,9
3	255	178	- 30,2	338	37	-89,0	296	438	+ 47,9
4	266	171	- 35,7	338	37	-89,0	296	438	+ 47,9
5	251	198	- 21,1	293	32	-89,1	235	395	+ 68,1
6	186	205	+ 10,2	293	32	-89,1	235	395	+ 68,1
7	145	336	+131,7	171	18	-89,5	148	428	+189,2
8	157	312	+ 98,7	182	46	-74,7	137	486	+254,7
9	150	232	+ 54,7	182	46	-74,7	137	486	+254,7
10	180	352	+ 95,5	199	24	-87,9	178	547	+222,5

Tab. 58: Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests, durchgeführt mit Fruchtwasser, Kontrollgranulozyten und Kontrollserum.

t_0 : Anzahl der Bakterienkolonien zum Zeitpunkt t_0
(=Null)

t_2 : Zu- bzw. Abnahme der Bakterieneinsaat von Zeit-
punkt t_0 bis zum Zeitpunkt t_2 nach 120 min. In-
kubation.

% Phagozytose: Abnahme der Bakterieneinsaat von t_0
bis t_2 nach 120 min. Inkubation, aus-
gedrückt in Prozent der ursprüngli-
chen Konzentration.

	Mittelwerte der Anzahl der Bakterienkolonien				%Phagozytose nach 120 min.	N Bakterienkol. nach 120 min.		
	t_0	(G)	t_2	(G)	t_0-t_2	(G)	t_0-t_2	(G)
FW n=10	208,7 $\pm$ 49,4		260,6 $\pm$ 71,2		+ 35,8 $\pm$ 58,7		+ 51,9	104,2
Kontr. n=10	267,2 $\pm$ 74,4		34,6 $\pm$ 8,7		- 86,1 $\pm$ 6,0		-232,6	73,5
Segm. n=10	225,4 $\pm$ 69,9		484,9 $\pm$ 46,1		+124,9 $\pm$ 92,8		+223,5	100,3

Tab. 59: Ergebnisse des Phagozytose-Bakterizidietests mit Staphylococcus aureus: Kontrollserum und Kontrollgranulozyten im Vergleich mit Fruchtwasser (FW).

t_0 : Mittelwerte der Anzahl der Bakterienkolonien zum Zeitpunkt t_0 .

t_2 : Mittlere Abnahme der Bakterieneinsaat von t_0 bis t_2 nach 120 min. Inkubation.

%Phagozytose: Mittlere Abnahme der Bakterieneinsaat vom Zeitpunkt t_0 bis t_2 nach 120 min. Inkubation, ausgedrückt in Prozent der Ausgangskonzentration

G: Standardabweichungen

	FW	Kontr.	Segm.
FW n=10		$p \leq 0,001$	$p \leq 0,01$
Kontr. n=10	$p \leq 0,001$		$p \leq 0,001$
Segm.	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,001$	

Tab. 60: Phagozytose-Bakterizidietest, statistischer Vergleich von Segmentkernigen mit Kontrollserum und Fruchtwasser und Segm. ohne Serumzusatz im Students t-Test.

Die mit Fruchtwasser inkubierten Granulozyten phagozytieren die Staphylokokken wesentlich schlechter ($p \leq 0,001$) als die mit Serum inkubierten Zellen. Fruchtwasser fördert die Opsonisierung der Bakterien, so daß die segmentkernigen Kontrollzellen in Anwesenheit von Fruchtwasser die Staphylokokken besser phagozytieren und intrazellulär abtöten als die Segmentkernigen allein ohne Fruchtwasser- oder Serumzusatz ($p \leq 0,01$, siehe Abb. 50, Tab. 58, 59, 60).

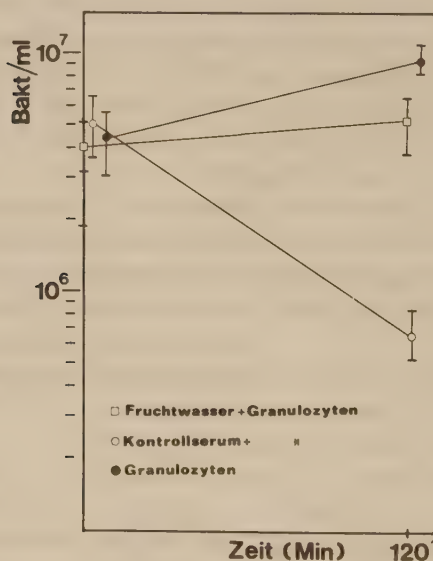


Abb. 50: Halblogarithmische Darstellung der Zunahme bzw. Abnahme von *Staphylococcus aureus* im Phagozytose-Bakterizidietest, Vergleich von Fruchtwasser und Kontrollserum mit Kontrollgranulozyten und von Kontrollgranulozyten ohne Serum- oder Fruchtwasserzusatz.

2.11.2. Ergebnisse der Immunglobulinbestimmungen

Die mittlere Immunglobulinkonzentration der Fruchtwasser betrug 10,5 mg/100 ml für IgG, 0 mg/100 ml für IgA (bei Fruchtwasser 5 war allerdings ein kleiner Präzipitationsring zu sehen, der aber mit Hilfe der Eichkurve nicht ausgewertet werden konnte, da er 0 entsprach). Das IgM-Mittel lag ebenfalls bei 0 mg/100 ml, in einem Fall war ein kleiner Präzipitationsring erkennbar. Bei zwei Proben ergab die Eichkurve für C_3 je 2 mg/100 ml, auch hier konnten zwei zu kleine Präzipitationsringe nicht ausgewertet werden.

Die Granulozyten zeigen bei Inkubation mit Fruchtwasser eine erhöhte Phagozytose von Bakterien im Vergleich zu einem serumfreien Ansatz. Allerdings existiert dieses Abwehrsystem in vivo nicht in dieser Form, da das Kind sich in einem Milieu in utero befindet, das frei ist von einer größeren Anzahl immunkompetenter Zellen in der Amnionflüssigkeit. Eine Bakterizidie durch das Fruchtwasser allein, d.h. ohne Granulozyten, war mit dieser Testmethode nicht nachzuweisen.

III. Diskussion der Testergebnisse

1. Austauschtransfusionen

1.1. ATT wegen Sepsis

Die Elution des Blutes septischer NG durch Erwachsenenblut im Rahmen einer ATT führte durch den opsonisierenden Effekt des zugeführten Spenderblutes zu einer deutlichen Verbesserung der Phagozytoseleistung und intrazellulären Bakterienabtötung: konnten sich die Testbakterien in Anwesenheit der Kontrollgranulozyten und des vor der ATT gewonnenen Serums im Mittel um 34 Kolonien pro Versuchsansatz vermehren, so waren die Kontrollgranulozyten zusammen mit dem nach dem Blutaustausch gewonnenen NG-Serum in der Lage, im Zeitraum von 120 min. 125 der durchschnittlich zum Zeitpunkt t_0 vorhandenen 200 Bakterienkolonien abzutöten.

Wurde Spenderserum für den Testansatz verwendet, verbesserte sich die mittlere Abtötungsrate auf 165 Kolonien, die vom Kontrollserum mit 180 abgetöteten Bakterienkolonien noch übertroffen wurde.

Das vor der ATT gewonnene kindliche Blut besitzt eine statistisch hochsignifikante schlechtere Bakterizidie ($p < 0,001$) als die Seren nach dem Blutaustausch, des Spenders und der Kontrollperson (Tab. 20).

Bis auf zwei Ausnahmen (Patient Nr. 7 und 10, Tab. 16) ließ sich folgende Gesetzmäßigkeit feststellen: die Bakterizidie nimmt in der Reihenfolge Serum vor ATT, Serum nach ATT, Spenderserum und Kontrollserum zu.

Nach Sproul und Smith folgt die Austauschrate des Blutes einer Exponentialfunktion. Durch 90 % Elution des kindlichen Blutes und Dilution der im Kreislaufsystem verbleibenden 10 % mit dem Spenderblut entspricht die Zusammensetzung des nach dem Blutaustausch im kindlichen Körper zirkulierenden Blutes weitgehend der des Spenderblutes.

Diese theoretische Überlegung bestätigt unsere Versuchsergebnisse: die Opsonisierungsfähigkeit des kindlichen Blutes wird durch den Blutaustausch verbessert. Die bakterizide Qualität des Spenderblutes wird jedoch nur annähernd erreicht. Mit entscheidend für den therapeutischen Erfolg ist somit die Qualität des Spenderblutes (siehe III, 1.6.).

Ein ähnliches Verhalten bei einer ATT wie der Phagozytose-Bakterizidietest zeigte der IgM-Serumspiegel (Ausnahme: Patient Nr. 7), IgA und C₃ (Ausnahme: Patient Nr. 8) mit einem Konzentrationsgefälle von: Serum vor ATT < Serum nach ATT < Spenderserum (Tab. 19).

Die IgA- und IgM-Konzentrationen stiegen durch den Blutaustausch in hoch signifikantem Maße ($p < 0,001$) und C₃ signifikant ($p < 0,05$) an, während für IgG keine gesetzmäßige Konzentrationsänderung feststellbar war. Die Konzentrationen an IgG schwankten in einem weiten Bereich von 140 bis zu 1370 mg/100 ml. Bei nur einem ausgetragenen Kind war der Anteil der FG sehr hoch, was die mittlere Konzentration an IgG von nur 455 mg/100 ml erklärt, die bekanntlich mit der Schwangerschaftsdauer und dem Geburtsgewicht korreliert (79). Im Serum "nach ATT" lagen die IgG-Spiegel ausnahmslos zwischen den IgG-Konzentrationen, die in den Seren vor ATT und des Spenders bestimmt wurden.

Die hohen Konzentrationen an IgM sind bei den Patienten Nr. 1, 2, 3, 5, 8 und 11 durch Vollblut- und/oder Erythrozytenkonzentrattransfusionen zu erklären, die die Patienten innerhalb von 24, seltener 48 Stunden vor der ATT erhalten hatten. Patient Nr. 2 wurde mit einem IgM von 109 mg/100 ml bis zur ATT insgesamt mit 125 ml Vollblut infundiert.

Bei Patient Nr. 7 und 15 ist die Ursache der IgM-Erhöhung nicht eindeutig. Auf eine nicht geklärte intrauterine oder perinatale Infektion weist die mit 128 mg/100 ml sehr hohe Konzentration an IgM bzw. mit 67 mg/

100 ml an C_3 hin, während IgA mit 2 mg/100 ml sehr niedrig liegt. Obwohl eine isolierte IgM-Erhöhung beim NG einen Hinweis auf eine intrauterine Infektion geben kann, gelingt es nach Alford nur bei einem von drei Fällen, eine spezifische Infektion als Ursache der IgM-Erhöhung nachzuweisen (3, 137, 174).

IgA kann bei einer intrauterinen Infektion in selteneren Fällen ebenfalls erhöht sein, während ein IgM-Anstieg sehr selten ausbleibt (32, 163). Miller und Mitarbeiter führen dagegen eine IgM- bei gleichzeitiger IgA-Erhöhung auf einen Übertritt von Immunglobulinen durch Plazentarlecks aus dem mütterlichen in den fetalen Kreislauf zurück (122). Die hohen IgM- und IgA-Spiegel bei Patient Nr. 15 könnten auf eine solche maternofetale Transfusion zurückzuführen sein, da der Patient kein Blut oder Blutderivate erhalten hatte.

Die gute Phagozytoseleistung von 97,5 % des Patienten Nr. 7 ist auf die große Menge IgM und C_3 zurückzuführen, die das Serum bereits vor der ATT enthielt. Ob die um 5 % verminderte Bakterizidie des post-Austauschserums auf die Erniedrigung der IgM-Konzentration um 5 mg/100 ml zurückzuführen ist, kann nicht gesagt werden.

Erstaunlich ist die Verringerung der ursprünglichen Kolonienzahl um 82,2 % bei Patient Nr. 10, da dessen Serumgehalt an IgG (465 mg), IgM (4mg/100 ml), IgA (2,5 mg/100 ml) und C_3 (3 mg/100 ml) sehr niedrig war. Testbakterien waren in der Gruppe der ATT wegen Sepsis *Serratia marcescens*, der Patient litt an einer *Serratia*-Sepsis. Wurde das IgM, das vor allem gramnegative Keime opsonisiert und phagozytosebereit macht, auf den Antigenreiz hin als *Serratiaspezifischer* Antikörper gebildet, so könnte dies in der geringen Konzentration die hohe Bakterizidie des Serums erklären. Könnte diese These durch weitergehende experimentelle Unter-

suchungen belegt werden, dann ergäbe sich daraus eine zusätzliche Therapiemöglichkeit bakterieller Infektionen: ist der Sepsiserreger in einer Blutkultur nachweisbar, könnte dem Patienten ein spezifisch gegen diesen Erreger gerichtetes Immunglobulinpräparat (Hyperimmenserum) verabreicht werden.

Patient Nr. 2 wurde wegen einer Candida-Sepsis ausgetauscht. Obwohl die Bakterizidie des Serums gegenüber den Testbakterien dadurch sehr positiv beeinflußt wurde, bleibt der therapeutische Wert der ATT in diesem Fall fraglich. Zwar berichten zahlreiche Autoren von einer Verbesserung der leukozytären Bakterizidie NG durch Zugabe von Erwachsenenserum (40, 47, 56, 137). Für die Abtötung von *Candida albicans* scheinen dagegen überwiegend Leukozyten bzw. das RES verantwortlich zu sein. Erwachsenenserum bessert hier die Abwehrlage NG nicht (106, 181). Gemildert werden könnte der Verlauf der Sepsis in diesem Fall durch Ausschwemmen von Pilzen und durch die - wenn auch nur kurzfristig wirksame (26) - Zufuhr von Erwachsenengranulozyten.

Auf die kurze Überlebenszeit transfundierter zellulärer Bestandteile im Empfängerkreislauf wurde bereits hingewiesen (siehe 4.4.3.1.).

Lymphozyten und Monozyten zeigen ein ähnliches Verhalten wie die Granulozyten nach der ATT, die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht abzusichern. Der rasch mobilisierbare Lymphozytenpool und die längere Verweildauer der Spenderzellen im Empfänger verhindern stärkere Schwankungen (23, 139, 180).

Unmittelbar nach der ATT sinkt die Zahl der Thrombozyten auf Werte, die unter denen im Spenderblut liegen, drei Tage nach dem Blutaustausch werden die kindlichen Ausgangswerte wieder erreicht (161).

Septische Infektionen des NG werden häufig durch eine DIC kompliziert, erkennbar an einer Thrombozytopenie und gestörten Gerinnungsparametern. Genauere Untersu-

chungen, wie der Blutaustausch in diesen Fällen die Thrombozytopenie beeinflusst, fehlen bisher. Der positive Wert der ATT auf Gerinnungsfaktoren bei einer disseminierten intravasalen Gerinnung ist durch klinische und Laboruntersuchungen belegt (siehe 4.3.5.). In unserem Patientenkollektiv zeigten fünf der Kinder eine extrem ausgeprägte Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen zwischen 17 700 und 47 000 Thrombozyten/ml. Bei drei dieser Kinder wurden die Zellen im post-Austauschblut gezählt und ihre Anzahl erhöht gefunden. Acht Patienten besaßen mehr als 90 000 Thrombozyten/ml. Mit Ausnahme von Patient Nr. 13 sanken die Werte nach der ATT ab, bei Patient Nr. 8 sogar von 96 000 auf 4 000 Thrombozyten/ml.

13 der 15 Patienten zeigten eine mehr oder weniger ausgeprägte Thrombozytopenie, wobei sehr niedrige Zellzahlen im Gefolge der ATT angehoben wurden. Dies könnte die Entwicklung eines septischen Schocks mit verhindern helfen. Eine Beziehung zwischen dem Alter des transfundierten Blutes und einer transfusionsbedingten Erhöhung oder Verminderung der Thrombozytenzahl ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Ähnlich variabel verhielten sich die Granulozyten. Drei der Patienten zeigten eine Leukozytose, einer davon mit einer Linksverschiebung, drei weitere eine Leukopenie, in zwei Fällen mit einem erhöhten Anteil von Stabkernigen im Differential-Blutbild. Die Erhöhung bzw. Erniedrigung der Granulozytenkonzentration ließ sich auf keine austauschbedingte Gesetzmäßigkeit zurückführen. Das Alter des transfundierten Blutes hatte ebenfalls keinen statistisch zu sichernden Einfluß auf die Übertragung von Granulozyten.

In drei Fällen war der Anteil der stabkernigen Granulozyten im kindlichen Blut nach der ATT erniedrigt, in fünf Fällen dagegen erhöht. Da eine BB-Untersuchung des Spenderblutes nicht vorgenommen worden war, bie-

ten sich für diese Beobachtung folgende Erklärungen an:

- a) Der Spender zeigte eine Linksverschiebung im Blutbild, möglicherweise bedingt durch eine leichte und/oder chronische Infektion,
- b) das NG besitzt einen erhöhten Anteil jugendlicher Formen in seinem Leukozytenpool. Dies steht in Widerspruch zu der Annahme von Phibbs, der angibt, daß die Neutropenie nicht durch jugendliche Formen behoben wird (114),
- c) die ATT stimuliert das NG zur vermehrten Freisetzung von Granulozyten mit jugendlichen Formen.

Unsere Patienten zeigten folglich keine einheitlichen Blutbildveränderungen im Gefolge der ATT. Zu bedenken ist jedoch die geringe Anzahl der Befunde, die zur Auswertung zur Verfügung standen, und die Heterogenität der Patientengruppe.

Von 1968 bis 1975 wurden an unserer Klinik 31 Kinder wegen Sepsis mit einer ATT behandelt. 20 dieser Kinder starben, was eine Letalität von 64,5 % in dieser Gruppe bedeutet. Im gleichen Zeitraum starben von 88 septischen Kindern, die nur mit Chemotherapeutika behandelt wurden, 48 Kinder, 40 überlebten bei einer Letalität von 25,5 % (Nachtrag 1).

Die höhere Letalität in der Austausch-Gruppe führen wir auf die negative Selektion des Patientengutes zurück: die ATT wurde erst angewandt, wenn sich der Krankheitszustand unter der Chemotherapie zunehmend verschlechterte. Ermutigende Ergebnisse lieferte die bisher einzige kontrollierte Studie von Salle und Mitarbeitern (153): von 29 Austausch-Kindern verstarben 7, während von 35 allein mit Chemotherapie behandelten Kindern 24 starben. Die hohe Letalität der Sepsis trotz der Behandlung mit einer ATT, von der Torrado (168), Pohlandt (140), Haggemüller (74) und Töllner (167) berichten,

ist auf die Schwere des Krankheitsgeschehens zurückzuführen: die meisten dieser Kinder litten an einer Sepsis mit Sklerödem oder entwickelten einen septischen Schock. An unserer Klinik ging man deshalb dazu über, die ATT nicht mehr als therapeutische Möglichkeit zu betrachten, die erst dann eingesetzt wird, wenn der Patient moribund erscheint, sondern die ATT bereits dann durchzuführen, wenn der Patient deutliche Anzeichen einer Sepsis entwickelt (20). Dadurch konnte die frühere Letalität der Sepsis in unserem Patientenkollektiv von etwa 60 % auf 25 % gesenkt werden.

Anhand des Phagozytose-Bakterizidietests gelang der objektive Nachweis, daß die ATT die Abwehrkraft des NG gegen bakterielle Infektionen statistisch hoch signifikant verbessert. Somit ist sie nicht nur aufgrund statistischer Vergleiche und klinischer Beobachtungen als eine geeignete, die Chemotherapie unterstützende, Behandlungsmöglichkeit der Sepsis zu betrachten.

Mit entscheidend für den Therapieerfolg ist der Zeitpunkt, zu dem die ATT vorgenommen wird. Wichtig ist, daß die Indikationsstellung nicht zu spät erfolgt. Versagen bereits wichtige Organfunktionen, dann ist auch eine ATT nicht mehr zu deren Restitution in der Lage.

Belohradsky und Muntean entwickelten einen Sepsis-Diagnose-Score, bei dem besonders berücksichtigt wurde, daß dessen diagnostische Kriterien rasch und einfach erhoben werden können (siehe 2.3. und 2.4.).

1/2 Punkt pro nachgewiesenem Symptom:

vorzeitiger Blasensprung (>24 Stunden)

Amnionitis

schwierige Reanimation

anders nicht erklärbare Verschlechterung des Allgemeinzustandes

1 Punkt pro nachgewiesenem Symptom:

Ohrabstrich beidseits positiv

Hypophosphatämie < 4,3 mg/100 ml

Thrombozytopenie < 100 000/mm³

Ikterus unklarer Genese mit Erhöhung v.a. des direkten Bilirubins

2 Punkte pro nachgewiesenem Symptom:

Neutropenie

Neutrophilie mit Linksverschiebung und einem Anteil von Stabkernigen und unreifen neutrophilen Granulozyten von:

1. Tag: 20 %

2. Tag: 15 %

3. Tag: 8 %

"Nichtansprechen" auf Chemotherapie

Absolute Austausch-Indikation: mehr als 3,5 Punkte.

Tab. 61: Punkteschema zur Indikationsstellung der ATT bei Verdacht auf Sepsis und zum Nachweis einer Sepsis.

Eine positive Blut- und/oder Liquorkultur ist bei entsprechender klinischer Symptomatik eine absolute Indikation zur ATT.

Diese besteht auch, wenn bei der Untersuchung des Kindes 3,5 oder mehr Punkte im Sepsis-Diagnose-Score erreicht werden (siehe Tab. 61).

1.2. ATT wegen Blutgruppeninkompatibilität und aus anderen Indikationen

In dieser Patientengruppe lassen sich zahlreiche Parallelen zu der Gruppe "ATT wegen Sepsis und Verdacht auf Sepsis" finden.

Auch hier wird bei einem ursprünglichen Bakterienwachstum von 37,4 % im Testansatz die Opsonisierungsfähigkeit des Serums durch die ATT so verbessert, daß im post-Austauschblut nur 33,4 % der zum Zeitpunkt t_0 eingesäten Keime überleben konnten ($p < 0,001$). Die Bakterizidie der Seren aus dieser Patientengruppe zeigte das gleiche Gefälle wie in der Sepsisgruppe: Bakterizidie des Serums vor ATT < nach ATT < Spender-Kontrolle. Die einzige Ausnahme bildet der Patient Nr. 6, dessen Spenderserum die *Serratia marcescens* schlechter opsonisiert, als es das kindliche Blut bereits vor der ATT konnte.

Verglichen mit den Sepsispatienten zeigen diese Patienten vor dem Blutaustausch ein vermehrtes Anwachsen der Bakterien, die Phagozytose ist nach dem Blutaustausch dagegen besser und weist bei einer Standardabweichung von nur $\pm 15,3$ ein konstantes Niveau auf. Mit statistischen Methoden war dieser Unterschied nicht abzusichern, ebenso wie die Beeinflussung der Phagozytoseleistung durch das Alter des Blutes.

Hoch signifikant ($p < 0,001$) hinsichtlich ihrer Bakterizidie differieren die Seren "nach ATT" und "Kontrollserum", während die Phagozytoseraten der anderen Seren bei einem $p > 0,05$ statistisch voneinander nicht abgrenzbar waren: die opsonisierenden Serumfaktoren des Spenderblutes scheinen hier in stärkerem Maße übertragen worden zu sein als in der Gruppe mit Sepsispatienten. Auffallend ist die ursprünglich sehr schlechte Opsonisierungsfähigkeit von fünf Kindern. Patient Nr. 7 war bei einem Gestationsalter von 30 SSW und einem Geburtsgewicht von 650 g ausgesprochen pränatal dystroph.

Die Diagnose Trisomie 21 wurde bei Patient Nr. 5 gestellt, die ATT sollte dessen Bilirubinspiegel infolge eines Morbus hämolyticus neonatorum senken. Mehrere Autoren berichten, daß der Morbus Down mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einhergeht, als deren Ursache eine im Vergleich zu gesunden NG verminderte Phagozytose (151), Bakterizidie, eine geringere Reduktion im Nitroblautetrazolium-Test (97), und eine verminderte Chemotaxis angenommen werden (89). Da die Immunglobulinkonzentrationen dieser Kinder im Normbereich liegen, besteht anscheinend ein zellulärer Leukozytendefekt (89).

In unserem "indirekten Testansatz" wurden jedoch keine kindlichen Zellen verwendet, so daß ein anderer als ein zellulärer Faktor für das Bakterienwachstum von 143 % verantwortlich sein muß. Möglicherweise verstärkt der erhöhte Bilirubinspiegel, der Anlaß zu der ATT war, einen bereits vorhandenen pathogenen Faktor, der die immunologische Schwäche bedingte.

Vier Kinder mit einer Rhesus-Inkompatibilität (Patient Nr. 4, 10, 12, 13) besaßen ein sehr schlecht opsonisierendes Serum, während zwei Kinder (Patient Nr. 6 und 11), die wegen einer Unverträglichkeit im ABO-System ausgetauscht wurden, die Bakterien annähernd normal abtöten konnten.

Nejedla fand im Nabelschnurblut NG niedrigere Titer diaplazentar übertragener Antikörper gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis sowie geringere Mengen von Immunglobulinen und Komplement (128). Kinder mit hohen Bilirubinspiegeln zeigen ohne ATT verminderte Antikörpertiter nach aktiver Immunisierung gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis, während die Antikörpertiter gegen *Escherichia coli* im Normbereich liegen.

Neben der zytotoxischen Wirkung des Bilirubins und

seiner Hemmung der mitochondrialen Zellatmung dürfte es suppressiv auf Zellen der immunologischen Abwehr, speziell auf Lymphozyten (B-Lymphozyten) wirken, die sich in einer verminderten lymphoproliferativen Ansprechbarkeit im PAH-Test und in der gemischten Lymphozytenkultur äußert (128, 148). Die Suppression der B-Lymphozyten könnte eine verminderte Ig-Produktion zur Folge haben. Eine Erklärung für das unterschiedliche Verhalten des ABO- bzw. Rhesus-inkompatiblen Blutes im Phagozytose-Killingtest ist wegen fehlender Untersuchungen auf diesem Gebiet nicht zu geben. Theoretisch wäre anzunehmen, daß IgM-Antikörper, die bei ABO-Sensibilisierung vermehrt gebildet werden, die Opsonisierungsfähigkeit des kindlichen Serums erhöhen. Die bei Rhesus-Konstellation gebildeten IgG-Immunglobuline sind in dieser Hinsicht wenig effektiv. Die IgM-Konzentration war im kindlichen Serum jedoch gleich Null. Insbesondere wäre die systematische Beobachtung eines größeren Patientenkollektivs zur Absicherung und Aufklärung dieser Einzelbefunde nötig.

Häufig werden septische Infektionen des NG von erhöhten Bilirubinspiegeln begleitet. Von Vorteil wäre für die abwehrschwachen septischen NG - in diesem Fall als Nebeneffekt - die Ausschwemmung des Bilirubins, womit dessen hemmender Einfluß auf die zelluläre und humorale Immunität aufgehoben wird. Allerdings ist bis jetzt unbewiesen, daß die Immunsuppression bei Hyperbilirubinämie mit einer erhöhten Infektanfälligkeit korreliert.

Der therapeutische Effekt der ATT bei bestehendem Atemnotsyndrom (Patient Nr. 7 und 9) und bei Retention harnpflichtiger Substanzen wurde bereits dargelegt (siehe 4.3.3. und 4.3.4.). Als erwünschter Nebeneffekt fand sich eine infolge der ATT verbesserte

Abwehrkraft gegenüber Bakterien.

Für dessen ursprüngliche Schwäche war bei Patient Nr. 7 die hochgradige intrauterine Dystrophie und die kurze Schwangerschaftsdauer verantwortlich, bei Patient Nr. 8 können, durch die Retention harnpflichtiger Substanzen bedingt, toxische Eiweißabbauprodukte und knochenmarkshemmende Substanzen die Immunabwehr geschwächt haben.

Die Immunglobuline zeigen in dieser Gruppe die gleichen Konzentrationsgefälle für IgG (Ausnahme Patient Nr. 2 und 6), IgM, IgA und C₃: Patient vor ATT Patient nach ATT < Spender < Kontrolle. Dabei scheinen die Antikörper- und Komplementspiegel ebenso wie die Phagozytose-Bakterizidieraten durch die ATT in umso stärkerem Maße angehoben zu werden, je geringer die Ausgangskonzentration des Patientenserums und je höher die Konzentrationen im Spenderblut sind. Als Beispiel dafür mag Patient Nr. 6 dienen: seine hohen IgG- und C₃-Spiegel fallen infolge des austauschbedingten Dilutionseffektes ab, da das Spenderblut weniger IgG und C₃ enthielt als der Empfänger. Dies könnte auch die Ursache für seine verminderte Abwehrkraft nach dem Blutaustausch sein, da sich die Immunglobulinkonzentrationen und die Phagozytoseraten nahezu immer parallel verhalten.

Die Patienten Nr. 7, 8, 9 und 10 erhielten Vollblut und/oder Vollblutderivate infundiert, was ihre erhöhten Konzentrationen an IgM erklärt. Eine materno-fetale Transfusion ist für Patient Nr. 1 anzunehmen, da neben der IgM- auch dessen IgA-Spiegel die Normalwerte übersteigen. Bei Patient Nr. 2 konnte keine Ursache für dessen IgM von 35 mg/100 ml ausfindig gemacht werden. Nach Weippl (178) folgen die neonatalen IgM-Konzentrationen keiner Normalverteilung, so daß die Diagnose "erhöhte Makroglobulintiter" vorsichtig zu stellen ist.

Obwohl das Verhältnis NG:FG mit 4:9 in der Gruppe ATT wegen Blutgruppenunverträglichkeiten und aus anderen Indikationen verglichen mit den Sepsispatienten

ten (NG:FG = 1:15) zugunsten normalgewichtiger Termingeborener verschoben ist, bewegen sich deren IgG-Konzentrationen im selben Bereich von etwa 440 mg/100 ml wie bei den Sepsispatienten, die IgA- und IgM-Spiegel sind sogar erniedrigt.

Dieser Befund deckt sich mit den Beobachtungen von Nejedly, die im Nabelschnurblut von NG den Gehalt an Immunglobulinen und Komplement vermindert fand (128).

Das Blutbild zeigt keine Änderung durch die ATT, die in einer bestimmten Richtung interpretierbar wäre. Die geringe Thrombozytenzahl bei Patient Nr. 3 ist Folge eines gesteigerten Abbaus aufgrund einer Isoimmunisierung, bei Patient Nr. 8 könnte die Thrombozytopenie bedingt sein durch die toxische Wirkung der zirkulierenden harnpflichtigen Substanzen. Ebenso wie die Thrombozyten zeigen die Granulozyten, deren Anzahl sich bis auf Patient Nr. 1 mit einer unklaren Leukozytose im Normbereich bewegt, keine gesetzmäßige Veränderung infolge der ATT. Wie bei den Sepsispatienten (siehe Tab. 22) findet sich hier ein zweimaliger Anstieg der Stabkernigen infolge der ATT.

Die Mortalität scheint in dieser Gruppe mit einer ATT nicht beeinflussbar zu sein, da die Grundleiden kausal nicht behandelbar waren.

Vielleicht aber könnte eine ATT durch eine Stärkung der Immunabwehr, bessere Sauerstoffversorgung des Gewebes und Substitution von Gerinnungsfaktoren helfen, eine kritische Phase bei einem nicht obligat tödlichen Grundleiden zu überbrücken.

1.3. Wiederholte ATT

Auch in dieser heterogenen Patientengruppe führte die ATT zu einer Verbesserung der kindlichen Abwehrkraft. Sie war bereits vor dem Blutaustausch mit einer Phagozytose-Killingrate von $-8,3\%$ besser als vor der ersten ATT, mathematisch-statistisch konnte dieser Unterschied nicht belegt werden.

Die Opsonisierungsfähigkeit, die das kindliche Blut nach der ersten ATT gewonnen hatte, nahm regelmäßig bis zum zweiten Blutaustausch wieder ab und wurde durch ihn verbessert.

Vergleicht man die Seren vor ATT mit den Seren nach der ATT ($p < 0,05$), den Spender- und Kontrollseren (p jeweils $< 0,01$), so wird bei den wiederholt durchgeführten Blutaustauschen das hohe Signifikanzniveau der beiden Gruppen "ATT wegen Sepsis und Verdacht auf Sepsis" und "ATT wegen Blutgruppenunverträglichkeit und aus anderen Indikationen" nicht erreicht. Es besteht hier also keine so enge Korrelation zwischen dem therapeutischen Erfolg der ATT und der Verbesserung der serumabhängigen Bakterizidie.

Da das Spenderblut dem Spenderblut der beiden anderen Gruppen immunologisch gleichwertig war, kann man folgern, daß zwar die Serumfunktion der Kinder bis zur zweiten ATT abnimmt, daß aber nicht alle transfundierten immunologischen Faktoren innerhalb dieses Zeitraums verloren gehen.

Für die Indikationsstellung zur Wiederholung der ATT läßt sich folgende Aussage treffen:

- a) wiederholte ATT zeigen einen therapeutischen Effekt, der aber bei einem p von $< 0,05$ sorgfältig gegen das Risiko der ATT abgewogen werden muß.
- b) Da p bei einem Vergleich der Seren vor ATT/Kontrolle bzw. vor ATT/Spender nur $< 0,01$ beträgt, kann man annehmen, daß sich die Abwehrkraft des Kindes

selbsttätig regeneriert (die zweite ATT wurde jedoch wegen eines klinisch weiterhin schlechten Zustands durchgeführt), oder daß die Opsonisierungsfähigkeit des Serums als Folge des ersten Blutaustausches besser war.

Torrado (168) und Prod'hom et al. (142) empfehlen, die ATT zu wiederholen, was wegen der kurzen Halbwertszeit einzelner Faktoren innerhalb von 12 bis 24 Stunden indiziert ist. Ein therapeutischer Effekt der ATT durch Übertragung von Antikörpern, Komplement, Granulozyten, Erythrozyten und Gerinnungsfaktoren ist nur für die Dauer von 1 bis 2 Tagen zu erwarten. Da die Keime und Toxine entlang ihres Konzentrationsgradienten aus dem Gewebe in die Blutbahn nachdiffundieren, könnte der Elutionseffekt für sie durch eine zweite ATT verstärkt werden. Bei der Behandlung der Hyperbilirubinämie wird dieser Diffusionseffekt bereits genutzt: die erste ATT soll in Form eines 1-Volumenaustausches durchgeführt und mit einer zweiten ATT die nachdiffundierenden Substanzen entfernt werden.

Die Immunglobulin- und Komplementkonzentrationen zeigen wie die Phagozytoseraten keine so signifikanten Veränderungen durch den Blutaustausch wie in den beiden Vergleichsgruppen.

C₃ und IgM unterscheiden sich nur vom Spenderblut ($p < 0,05$ bzw. $< 0,01$), während ein signifikanter Unterschied zum post-Austausch-Serum nicht vorhanden ist ($p > 0,05$). Bei IgM ist dies auf den hohen IgM-Titer zurückzuführen, der im kindlichen Blut schon vor der ATT nachweisbar war, ebenso wie bei IgA ($p < 0,01$). IgM und IgA gehen bis zur zweiten ATT dem Empfängerkreislauf zwar teilweise, aber nicht gänzlich verloren.

Auch in dieser Patientengruppe zeigt sich - wie in den beiden bisher untersuchten - die enge Beziehung

zwischen der Änderung des Immunglobulin- und insbesondere des IgM-Spiegels zur Phagozytose- und Bakterizidiefähigkeit des kindlichen Serums. Sämtliche Kinder zeigten bereits vor der ATT eine Thrombozytopenie, die durch die Wiederholung der ATT aggraviert wurde. Spears et al. (161) fanden unmittelbar nach der ATT eine Thrombozytopenie im kindlichen Blut, die sich innerhalb von 72 Stunden wieder normalisierte. Da bei unseren Kindern die ATT innerhalb von maximal drei Tagen wiederholt wurde, konnten sie ihre Thrombozytopenie bis zum zweiten Blutaustausch nicht kompensieren. Beide Sepsispatienten (Patient Nr. 7 und 8) zeigten im Differential-Blutbild eine Leukozytose, sonst bewegten sich die Leukozytenzahlen im Normbereich. Auch hier war keine einheitliche Tendenz in der Veränderung der Leukozytenzahlen infolge der ATT zu erkennen.

1.4. Das Verhalten kindlicher Granulozyten während 3 ATT

Vor und nach der ATT zeigen das Serum und die Granulozyten der 3 Kinder ein ähnliches Verhalten. Die Opsonisierungsfähigkeit des kindlichen Serums ist in den Versuchsansätzen Patientengranulozyten+Serum vor ATT und Kontrollgranulozyten+Serum vor ATT verglichen mit dem Serum der Kontrollperson bei allen Patienten vermindert, nach dem Blutaustausch steigen die Phagozytosewerte deutlich an.

Die Leukozytenfunktion aller drei Patienten, die verglichen mit den Kontrollgranulozyten geschwächt ist, bessert sich im Verlauf der ATT, insbesondere bei Patient Nr. 2 und 3, die Phagozytose- und Bakterizidiefähigkeit der Kontrollgranulozyten erreichen sie jedoch nicht.

Solberg und Hellum fanden bei 32 von 100 Patienten, die an einer bakteriellen Infektion litten, eine verminderte bakterizide Aktivität der Granulozyten, 8

Patienten starben an der Infektion, 6 davon wiesen eine verminderte granulozytäre Bakterizidie auf. Als mögliche Ursachen des Granulozytendefektes machen sie eine Vakuolisierung des Zytoplasmas, toxische Granulation der Granulozyten und die Linksverschiebung im Blutbild geltend, da jugendliche Granulozyten eine verminderte phagozytotische und bakterizide Kapazität aufweisen (160). Anderson et al. stellten bei NG, die an einer Sepsis erkrankt sind, erniedrigte Werte im Nitroblautetrazolium-Test fest, verglichen mit gesunden NG und Kontrollpersonen, ebenso war die stimulierbare Aktivität im Hexosemonophosphat-Shunt bei septischen Kindern erniedrigt. Die Werte im Nitroblautetrazolium-Test und im Hexosemonophosphat-Shunt normalisierten sich parallel mit der Besserung des klinischen Bildes (9). Ob diese leukozytäre Insuffizienz Folge oder Ursache des Infektionsgeschehens ist, können beide Autoren nicht eindeutig abgrenzen. Es ist jedoch anzunehmen, daß diese sepsisbedingte die neonatale granulozytäre Immunschwäche zusätzlich aggraviert. Obwohl die Granulozyten eines Blutspenders durch die übliche Lagerungs- und Konservierungsform geschädigt und aus dem Empfängerkreislauf rasch eliminiert werden, verstärken sie bei den drei untersuchten Patienten unmittelbar nach dem Blutaustausch die kindliche Abwehrkraft gegen infektiöse Keime. Bei dem lebensbedrohlichen Verlauf einer akuten Sepsis könnten diese abwehrstarken transfundierten Granulozyten den immunologisch positiven Effekt des Spenderserums verstärken und so für die Überwindung der kritischen Phase mit entscheidend sein.

1.5. Verlaufskontrollen nach ATT

Bei allen vier Patienten zeigt sich ein einheitlicher post-Austauschverlauf: die Opsonisierungsfähigkeit des kindlichen Serums wird durch den Blutaustausch verbessert, nimmt jedoch im anschließenden Beobachtungszeitraum wieder ab.

Eine lange Verlaufskontrolle war bei Patient Nr. 4 (siehe II., 2.5.4.) möglich. Die Bakterien konnten sich in dem 12 Stunden und unmittelbar vor der ATT abgenommenen Blut um mehr als 100 % der initialen Bakterienkonzentration vermehren. Die nach dem Blutaustausch gute Bakterizidie von 60 % sank im Zeitraum von fünf Tagen auf 5 % ab. Wiederholte Vollblutinfusionen zu je 30 ml am 22.01., 04.02., 12.02. und 18.02.1977 verbesserten die serumabhängige Phagozytose der Kontrollgranulozyten auf 30 %, ohne weitere Bluttransfusionen fiel sie jedoch bis zum 02.04.1977 kontinuierlich ab. Eine Wiederholung der ATT zeigte bei Patient Nr. 2 und insbesondere bei Patient Nr. 4, der zweimal ausgetauscht wurde, einen deutlich positiven Effekt. Nach jedem Blutaustausch nahm die Opsonisierungsfähigkeit des Serums ab und wurde durch den nachfolgenden Blutaustausch wieder angehoben. Die Opsonisierungsfähigkeit des Serums vor der ATT fiel aber nicht ganz auf die schlechten Werte der jeweils vorherigen ATT ab und die Phagozytosekapazität des Blutes nach der ATT nahm nach jedem Blutaustausch zu. Der Zeitraum von drei Tagen bei Patient Nr. 2 bis zur nächsten Kontrolluntersuchung genügte, um die die Abtötungsrate im Phagozytose-Bakterizidietest unter die vor der zweiten ATT festgestellte Abtötungsrate fallen zu lassen, selbst die kurze Zeitspanne von 12 Stunden bis zur zweiten ATT reichte aus, um einen Verlust an phagozytosefördernder Serumfunktion herbeizuführen.

Während die ATT bei Patient Nr. 1 die bereits initial sehr gute Phagozytoserate nur etwas verbessern konnte, nahm sie bei Patient Nr. 3 mit einem Bakterienwachstum von 100 % vor der ATT in hohem Maße auf 60 % zu. Patient Nr. 2 und 4 nahmen bezüglich ihrer Opsonisierungsfähigkeit sowohl vor als auch nach der ATT eine Mittelstellung ein. Nach einem Blutaustausch ist die serumabhängige Phagozytose und Bakterizidie umso deutlicher verbessert, je schlechter die Ausgangslage war.

Die IgG, IgM und IgA-Spiegel sind - bis auf Patient Nr. 1, der bereits vor dem Blutaustausch eine hohe IgG-Konzentration aufwies - nach der ATT regelmäßig erhöht, fallen anschließend aber kontinuierlich ab. Bei Patient Nr. 3 ist 2 1/2 Monate nach dem Blutaustausch kein IgM mehr nachweisbar. Die C_3 -Werte nahmen infolge der ATT zu, eine Erklärung für den Anstieg bei Patient Nr. 1 und 2 im Zeitraum von sieben bzw. drei Tagen ist nicht zu geben. Die Feststellung von McCabe, daß bei bestehender Sepsis insbesondere durch Endotoxin Komplement verbraucht wird, könnte durch den Endotoxin-wash-out und den dadurch verminderten Komplementbedarf gleichbleibende, nicht aber ansteigende Titer erklären (31).

Auch bei dieser Patientengruppe zeigt sich die enge Beziehung der Opsonisierungsfähigkeit des Serums zur Konzentration von IgG und insbesondere von IgM. Die IgA-Spiegel werden durch den Blutaustausch zwar regelmäßig stark angehoben, dieses Immunglobulin ist jedoch für die Bakteriolyse bedeutungslos.

Bei Patient Nr. 3 sind die Veränderungen der Immunglobulinkonzentrationen ebenso wie der Phagozytoseraten besonders konstant und gut zu verfolgen, da die ATT im Abstand von jeweils zwei Tagen durchgeführt wurde.

Der rasche Abfall der Immunglobulinkonzentrationen ist durch deren kurze Halbwertszeit bedingt. Sie beträgt für IgM etwa 5 Tage, für IgA etwa 26 Tage und für IgG um die 23 Tage. Der rasche Abbau dieser Substanzen kann, insbesondere bei wiederholten ATT, durch Isoimmunisierung bei HLA-inkompatiblem Spenderblut beschleunigt werden (25). Ebenso zeigt nach Xanthou et al. die Phagozytoseleistung der Granulozyten die Tendenz, innerhalb von 72 Stunden auf die Ausgangswerte vor der ATT zu fallen (180). Veränderung der Immunglobulin- und C₃-Konzentration und -Produktion nach einer ATT

Nejedla (128) und Mantelenaki-Asfi (108) beobachteten die Veränderung der Immunglobuline nach ATT wegen Hyperbilirubinämie.

Schon in der ersten post-Austauschwoche fielen nach Nejeda die γ -Globulinwerte unter die Werte gesunder Kinder ab, ein Tiefpunkt wurde im 6. Lebensmonat erreicht, bis zum 12. Monat gleichen sich die Konzentrationsunterschiede wieder aus. Die Bildung von IgG nach Impfung mit Trivaccine (Tetanus, Diphtherie, Pertussis) fiel bei den ausgetauschten Kindern schwächer aus als bei gesunden NG ohne ATT. In der ersten Woche nach dem Blutaustausch waren die Komplementspiegel erhöht, fielen dann unter die Werte gesunder Kinder und glichen sich bis zum 3. Monat wieder an. Ein erheblich höherer Titer an E. coli-AK, die zur Gruppe der Makroglobuline gehören, fand sich in der ersten post-Austausch-Woche. Nach dem Abbau der passiv übertragenen AK und der damit im 3. Monat verbundenen Hypomakroglobulinämie erreichten sie im 6. Monat etwas höhere Titer als gesunde Kontrollkinder (126, 127).

Ähnliche Beobachtungen machte Mantelenaki-Asfi. Er fand die IgM-Konzentrationen jedoch bis zum 6. Monat

konstant erhöht mit einer Angleichung an die Werte gesunder NG im 10. Monat. Die nach dem Blutaustausch stark erhöhten IgA-Titer fielen bis zum 3. Monat unter den Normalbereich dieser Altersgruppe und erreichten mit dem 6. Monat die Werte gesunder NG (108).

Als mögliche Ursachen der IgG- und IgA-Suppression nach der ATT werden eine Blockierung des RES und der Blutbildung mit nachfolgender Hemmung der antikörperbildenden Zellelemente, die Entwicklung einer immunologischen Toleranz, die zytotoxische Wirkung des Bilirubins oder eine Hemmung der AK-Produktion über einen Rückkoppelungsmechanismus diskutiert (108, 126, 127, 128).

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen ebenfalls unmittelbar nach der ATT einen Anstieg der IgM- und IgA-Konzentration, der aber nicht von Dauer ist, wie die Verlaufskontrollen zeigen. Eine Erhöhung der IgG-Konzentration war nicht regelmäßig nachzuweisen. Für die hohen IgM-Titer nach der ATT wird die Zufuhr von verschiedenen Spenderantigenen verantwortlich gemacht, die die Plasmazellen zur Synthese von IgM anregen (108). Man kann diese austauschbedingte Hypogammaglobulinämie als Argument gegen den Einsatz der ATT zur Behandlung der NG-Sepsis anführen, da stark erniedrigte Immunglobulintiter mit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit einhergehen. Die Sepsispatienten würden somit vermehrt einer Infektion ausgesetzt. Dies läßt sich durch folgende Überlegungen entkräften:

1. Die verzögerte AK-Bildung läßt sich nicht mit einer erhöhten Infektionsrate korrelieren (108).
2. IgG ist zwar erniedrigt, die IgM-Konzentration ist dagegen erhöht; IgM ist wesentlich effektiver bei der Opsonisierung von Bakterien: $\text{IgG}:\text{IgM}=1:1000$.

3. Die Sepsis ist eine akute Krankheit, deren Verlauf sich innerhalb weniger Stunden richtungsweisend ändern kann. Die Behandlung des aktuellen kindlichen Zustands ist vorrangig gegenüber der nach 1 Monat manifest werdenden Hypogammaglobulinämie.
4. Die austauschbedingte Hypogammaglobulinämie kann insbesondere bei FG oder/und einer erhöhten Infektionsexposition durch γ -Globulingaben überbrückt werden.

1.6. Alter und Art des für die ATT verwendeten Blutes

Art des für die ATT verwendeten Blutes.

Bei Citratblut unterscheidet man je nach dem verwendeten Stabilisator zwischen ACD- (acid-citrate-dextrose) und CPD- (citrate-phosphate-dextrose) Blut. 1/5 des Blutvolumens der Konserve ist das als Antikoagulans und als Stoffwechselsubstrat der Erythrozyten dienende ACD. Da die Erythrozytenzahl/ml auf ein Konservenvolumen von 120 % verteilt wurde, ist der Hämatokrit erniedrigt (128). Der Hämatokrit des Empfängers korreliert eng mit der Hämoglobinkonzentration im Spenderblut (100), was sich bei der Verwendung von Citratblut nachteilig auf das Sauerstofftransportvermögen insbesondere bei Kindern mit Blutgruppeninkompatibilität und Atemnotsyndrom auswirkt. Van Creveld fand nach ATT mit ACD-Blut eine Thrombozytopenie und erniedrigte Spiegel an anti-hämophilem Globulin und Proakzelerin. Wurde Heparinblut verwendet, sank die Zahl der Thrombozyten ebenfalls für mehrere Tage nach der ATT ab, im Gegensatz zum ACD-Blut war die Thrombozytopenie leichter und wie bei Bentley et al. nicht mit einer Hämorrhagie verbunden (21, 42).

Eine große Gefahr bildet die Citratintoxikation. NG zeigen einen normalen Metabolismus von Citrat, das

aber durch die ATT, zumal bei ungenügender Gabe von Calcium, zu schnell zugeführt wird. Bei FG, erythroblastotischen und septischen Kindern muß mit funktionell unreifen oder krankheitsbedingt geschädigten Leberzellen gerechnet werden (21) und/oder mit einer verzögerten Elimination aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion. Symptome der Citratintoxikation sind Krämpfe, Erbrechen, Schock, Myokardschaden und Herzstillstand mit vermindertem Herzminutenvolumen und erhöhtem Zentralvenendruck. Da die Konzentration an Calciumionen in erster Linie in der Spinalflüssigkeit vom Citrat abhängig ist, sinkt es durch Chelatbildung mit Citrat ab und es entwickelt sich eine Tetanie (8, 21, 118, 171).

CPD- ist dem ACD-Blut vorzuziehen, da dessen Sauerstoffaffinität nicht in demselben Maße ansteigt, 2,3-DPG und die stabilisatorbedingte geringere Konzentration an Wasserstoffionen nicht so stark absinken. Nach 48 Stunden Lagerung weist das CPD-Blut noch Normalwerte auf und der Hämatokrit bleibt höher (28).

Ist kein Heparinblut vorhanden, wäre CPD-Blut bei Kindern mit kardialen und respiratorischen Störungen vorzuziehen (28).

Zahlreiche Autoren plädieren für die Verwendung von Heparinblut für die ATT (21, 28, 42, 93, 118, 171): die Sauerstoffabgabe an das Gewebe ist leichter möglich als bei Citratblut, der Hämatikrit entspricht annähernd Normalwerten und der pH ist leicht zur alkalischen Seite verschoben, was sich bei den häufig azidotischen Sepsispatienten positiv auswirkt (26). Heparinblut kann nur für 24 bis maximal 48 Stunden gelagert werden, da für die Erythrozyten kein metabolisches Substrat vorhanden ist. Die kurze Lagerdauer wirkt sich nachteilig bei der Beschaffung von Blut seltener Blutgruppen aus. Einen Ausweg bietet

die Verwendung gefrorener Erythrozyten (69, 99). Un-
erwünscht ist in diesem Fall bei septischen Patien-
ten das Fehlen von Leukozyten, Thrombozyten, Immun-
globulinen und Gerinnungsfaktoren. Tabelle 62 gibt
einen Überblick über die Vor- und Nachteile bei der
Verwendung der verschiedenen Blutarten.

verwendete Blutart	Vorteile	Nachteile
Heparin- blut	kein Citrat keine Dilution leicht alkalisch kurzlebige Gerin- nungs- und Komple- mentfaktoren bessere Sauerstoff- abgabe ans Gewebe	kurze Lagerdauer Gefahr der Heparin- überdosierung schwieriger verfügbar
ACD-Blut	bessere Haltbarkeit seltener Blutgruppen leichter verfügbar	Hypocalzämie Hyperkaliämie Hyperphosphatämie Verlust an Gerinnungs- faktoren und labilen Komplementkomponenten Citratintoxikation Leuko- und Thrombozyto- penie niedriger Hämatokrit
CPD-Blut	geringerer pH-Abfall als bei ACD-Blut längere Überlebenszeit der Erythrozyten geringere Sauerstoff- affinität geringerer Abfall an 2,3-DPG	wie bei ACD-Blut

Tab. 62: Vor- und Nachteile der zur ATT verwendeten Blutarten.

Alter des für die ATT verwendeten Blutes.

ACD-Blut, das länger als 5 Tage gelagert wurde, zeigt eine Hyperkaliämie (nach 9 Tagen 18,5 mval/ml), eine Hyperphosphatämie und eine stabilisatorbedingte Azidose (pH 6,0 bis 6,5) mit erniedrigter Alkalireserve. Die Sauerstoffaffinität steigt, verbunden mit einem Abfall der 2,3-DPG-Konzentration in den Erythrozyten und mit einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve. Ebenfalls fällt der Sauerstoffpartialdruck (21, 25, 26, 28, 45). Nach ATT mit Citratblut findet man bei den Empfängern die Sauerstoffbindungskurve für mehrere Tage nach links verschoben und einen Abfall an 2,3-DPG (28).

Sooft es verfügbar war, verwendeten wir Frischblut zur Behandlung der NG-Sepsis.

Mit zunehmender Lagerdauer nimmt der Gehalt des Konservenblutes an zellulären Bestandteilen (siehe Tab. 62) und an labilen Gerinnungsfaktoren und Komplementkomponenten stark ab.

Die Konzentrationen an IgG, IgM, IgA und C_3 ändern sich nach 64-stündiger Lagerung bei 4° C nicht. Bei den meisten unserer Spenderblutproben waren dagegen die Immunglobuline, insbesondere die Konzentrationen an IgG, dem Immunglobulin mit der längsten Halbwertszeit, stark erniedrigt. Eine Erklärung für diesen Befund fehlt, zumal einzelne Blutproben nur 2 bis 3 Tage alt waren. Eine Korrelation zwischen dem Anstieg der Immunglobulinkonzentration und der Steigerung der granulozytären Phagozytoseleistung, insbesondere bei IgM, war nicht nachweisbar ($r=0,31$). ACD-Plasma, das älter als 24 Stunden ist, vermag die verminderte Opsonisierungsfähigkeit NG zu korrigieren (118).

Miller berichtet, daß ACD-Plasma, das jünger als 24 Stunden ist, einen funktionellen Defekt von C_5

bei NG ausgleicht, während über 5 Tage altes ACD-gelagertes Plasma dazu nicht in der Lage ist (118). Eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes ist denkbar, wenn man Rekonvaleszentenblut von Patienten verwendet, die an demselben Erreger erkrankt waren, der die Sepsis des Kindes unterhält. Der erhöhte Gehalt an erregerspezifischen AK stärkt die antiinfektiöse Potenz des transfundierten Blutes. Nach Shigeoke war der AK-Spiegel gegen Streptokokken bei Sepsis mit B-Streptokokken in Abhängigkeit vom AK-Titer des Spenders nach der ATT im kindlichen Blut stark erhöht (158). Patient Nr. 6, der mit wiederholten ATT behandelt wurde (siehe Tab. 30 und 31), zeigt deutlich die enge Beziehung zwischen der Qualität des Spenderblutes und dem Opsonisierungsvermögen des kindlichen post-Austauschserums. Der Patient, geboren am 20.04.1977, wurde wegen einer Inkompatibilität im Rhesussystem am 24.04.1977 zum zweiten Mal ausgetauscht. Das Blut der ersten ATT stand zur Untersuchung nicht zur Verfügung, da er von einer anderen Klinik zuverlegt wurde. Die ursprünglich relativ gute Bakterienabtötung im Phagozytose-Bakterizidietest von 67,8 % fiel nach der ATT auf +8,5 %. Verantwortlich dafür scheint die Dilution des kindlichen durch das Spenderblut zu sein, das ein Wachstum der Bakterieneinsaat um 104 % zuließ. Der Grund dafür ist in der austauschbedingten Abnahme der Immunglobulinkonzentration im Patientenblut zu suchen. Sie zeigen ein Gefälle von vor:nach:Spenderblut für IgM von 135:107:57, für IgA von 118:93:48 und für C₃ von 62:44:28. Obwohl eine Korrelation zwischen dem Alter des Blutes und der Änderung der serumabhängigen granulozytären Phagozytoseleistung bei den von uns untersuchten Patienten nicht nachweisbar war ($p=0,035$), beweist dieses Untersuchungsergebnis die Bedeutung eines hochwertigen Spenderblutes zur Verbesserung der serumabhängigen antiinfektiösen Immunität.

Von besonderer Bedeutung ist der lagerungsbedingte Abfall der für die Infektionsbekämpfung sehr wichtigen Granulozyten und deren Phagozytoseleistung. Tabelle 63 vermittelt eine Vorstellung davon.

Lagerungs- dauer (in Stunden)	Granulozyten pro 5 ml Blut ($\times 10^6$)	Phagozytose (% $\pm$ 6')	Bakterienab- tötungsrate (% $\pm$ 5')
0	13,5 $\pm$ 1,5	50 $\pm$ 5	90 $\pm$ 9
24 (10-20°C)	13,2 $\pm$ 1,4	35 $\pm$ 5	81 $\pm$ 8
24 (4°C)	11,5 $\pm$ 1,2	40 $\pm$ 4	80 $\pm$ 8
48 (10-20°C)	5,9 $\pm$ 0,6	36 $\pm$ 5	79 $\pm$ 8
48 (4°C)	5,5 $\pm$ 0,5	35 $\pm$ 5	72 $\pm$ 7

Tab. 63: Phagozytose und intrazelluläre Bakterienabtötung neutrophiler Granulozyten vor und nach Lagerung in ACD- oder Heparinblut (24).

1.7. Infektionsprophylaxe und unterstützende Maßnahmen zur Chemotherapie bei Sepsis

Der physiologische Mangel neugeborener Kinder an Komplement und spezifischen AK könnte als Alternative zur ATT durch wiederholte Vollblut- oder Plasmatransfusionen behandelt werden. Zu beachten ist dabei die Gefahr der Übertransfusion, bei Vollblut besteht insbesondere die Gefahr der HLA-Sensibilisierung, was später erforderliche Bluttransfusionen komplizieren kann. Bei einer Plasmatransfusion werden dagegen keine zellulären Bestandteile übertragen, obwohl sie den Mangel an Immunglobulinen, Komplement und Properidin zu beheben vermag. Bei antibiotikaresistenten Infektionen bieten sich - zumal bei bestehender Neutropenie oder Infektionen mit Pilzen und gramnegativen

Keimen - wiederholte Granulozytentransfusionen an. Trotz der kurzen Überlebenszeit der Spendergranulozyten im Empfängerkreislauf berichten Buchholz und Graw von erhöhten Überlebensraten nach Granulozytentransfusionen bei bestehender Sepsis (26, 70).

Die Infusion von Gammaglobulinen ist bei bestehender neonataler Sepsis nicht indiziert, da NG das plazentagängige IgG von der Mutter voll übertragen bekommen (67). In den handelsüblichen Präparaten ist fast nur IgG enthalten. Das für die Opsonisierung von Bakterien wesentlich wichtigere IgM, dessen Produktion beim NG erst in der Postnatalperiode beginnt, kann nur intramuskulär injiziert werden. Bei bestehender Sepsis käme die IgM-Gabe meist zu spät, da es erst nach 2 bis 3 Tagen seinen vollen Wirkspiegel im Serum erreicht.

Wünschenswert wäre die Verwendung von Hyperimmunseren oder - soweit verfügbar - von Rekonvaleszenten-serum, deren spezifische AK gegen den Erreger gerichtet sind, der für die neonatale Sepsis verantwortlich ist.

Bei schweren generalisierten Staphylokokkeninfektionen des NG sind Staphylokokken-Antitoxin-Gaben indiziert. Nach Marget können sie den Krankheitsverlauf mildern, insbesondere den Exotoxin-bedingten Komplikationen begegnen (110).

Mehr spekulativen Charakter besitzen die folgenden Therapievorschläge, die deshalb nur kurz aufgezeigt werden sollen.

Denkbar wäre eine Vorimmunisierung der Mutter vor Beginn einer Schwangerschaft oder vor der Geburt mit antibakteriell wirksamen Impfstoffen. Die auf den antigenen Stimulus hin gebildeten IgG-AK können plazentar auf den Feten übergehen.

Der Einsatz von Transferfaktoren mit einer antibakteriellen Information könnte den Mangel an antigenen

Erfahrung im T-Zellsystem kompensieren (109).
Nach einem von Jacherz entwickelten Modell ließe sich eine Art Sofortimpfung durchführen, indem eine informatorische Ribonukleinsäure als antigenfreier Impfstoff verwendet werden kann (83). Eine unterstützende Stimulierung des menschlichen Immunsystems durch hochgereinigte Endotoxinpräparate wurde bereits versucht. Dieses toxische Stoffwechselprodukt gramnegativer Bakterien aktiviert bekanntlich das Komplement- und Properdinsystem, induziert die Interferonbildung und übt nachgewiesenermaßen eine mitogene Wirkung auf die B-Lymphozyten von Mäusen aus (176). Weiterhin soll nach Untersuchungen von Royas et al. das Anthelmintikum Levamisol die zellulär vermittelten Immunreaktionen stimulieren (147).

Alle dieses immunstimulierenden bzw. immunsubstituierenden Therapiemaßnahmen sind der Chemotherapie nachrangig.

So berichten Pohlandt und Töllner, daß alle NG überlebten, deren Sepsiserreger gegenüber den initial blind eingesetzten Antibiotika sensibel waren, unabhängig davon, ob eine ATT durchgeführt wurde oder nicht (167).

Eine genetische Manipulation bakterieller R-Faktoren könnte die Wirksamkeit handelsüblicher Antibiotika erhöhen.

Falls es das Antibiogramm erlaubt, sollten keine Phagozytose- und Chemotaxis-hemmenden Antibiotika wie Rifampicin, Tetracyclin und Fucidinsäure (59, 159) verwendet werden. Ebenso hemmen Fucidinsäure und Rifampicin den Einbau von radioaktiv markiertem Thymidin durch T-Lymphozyten nach Stimulierung mit Phytohämagglutinin (57).

Während jedoch Rifampicin aufgrund seiner besseren Lipidlöslichkeit leichter in die Phagozytenvakuolen einzudringen scheint und so zu einer erheblichen Reduktion lebensfähiger intrazellulärer Bakterien führt, sind nach Solberg die Bakterien (*Staphylococcus aureus*) nach deren Phagozytose durch polymorphkernige Leukozyten gegen den antimikrobiellen Effekt von Benzylpenicillin und Gentamicin geschützt (159).

Diese Faktoren bei der Wahl eines geeigneten Chemotherapeutikums mit zu berücksichtigen und ihrer Bedeutung nach zu wichten, wird auch für den erfahrenen Kliniker nicht einfach sein.

Tab. 64 gibt einen Überblick über die bereits üblichen, Tab. 65 über die mehr spekulativen, die Chemotherapie ergänzenden Therapiemöglichkeiten.

Therapieform	Nebenwirkung
Bluttransfusion:	Volumenbelastung
Plasma-Gabe :	Volumenbelastung keine zellulären Bestandteile
Granulozytentransfusionen:	HLA-Sensibilisierung
i.m. IgG :	keine "Opsonine" verzögerter Wirkungseintritt proteolytische Verluste
i.v. IgG :	keine "Opsonine"
i.m. IgM :	kein Komplement verzögerter Wirkungseintritt proteolytische Verluste

Tab. 64: Mögliche Alternativen zur ATT bei NG-Sepsis, die die Chemotherapie ergänzen sollen (nach Belohradsky, 1978)

Vakzination: Mutter --> Fetus

Hyperimmunseren

Erreger-identische Rekonvaleszentenseren

Immunsustitution (i.v. IgM "Opsonin-Konzentrat")

Immunstimulation (Levamisol, Transferfaktoren)

Sofortimpfung mit informativer Ribonukleinsäure

genetische Manipulation bakterieller Resistenzfaktoren

Verwendung Phagozytose- und Chemotaxis-fördernder Chemotherapeutika.

Tab. 65: Spekulative Immuntherapie bakterieller Infektionen (nach Belohradsky, 1979)

1.8. Eine ATT bei Toxoplasmose

Die kongenitale Toxoplasmose tritt in Deutschland mit einer Häufigkeit von 0,5 % aller Geburten auf (96, 145). Nur selten zeigt sie alle Symptome der klassischen Tetradе wie Hydro- oder Mikrozephalus, Chorioretinitis, vor allem der Makularegion, intrazerebralen Verkalkungen und die klinischen Zeichen einer Hirnschädigung auf. Bei der Mehrzahl der Kinder finden sich unspezifische Krankheitszeichen wie eine Hepatosplenomegalie, ein NG-Ikterus, eine Anämie und Erythroblastose (54, 96, 101).

Der von uns untersuchte Patient zeigte keine Toxoplasmose-spezifischen Symptome, sondern fiel insbesondere durch Hydrops, Ikterus, Anämie mit Erythroblastose und durch die Anurie auf, weswegen er eine ATT erhielt.

Der Phagozytose-Bakterizidietest, der mit dem kindlichen Blut durchgeführt wurde, zeigte ein unerwartetes Ergebnis: die beiden Patientenseren, die 8 Stunden bzw. unmittelbar vor der ATT gewonnen wurden, opsonisierten die Testbakterien der Gattung *Serratia marcescens* her-

vorrangend, so daß die Granulozyten jeweils über 90 % der ursprünglichen Bakterieneinsaat phagozytieren und abtöten konnten. Nach der ATT war die serumabhängige antibakterielle Abwehrkraft des Kindes geschwächt, die Phagozytose-Bakterizidierate sank auf 77 % (siehe Abb. 32 und 33).

Da wir dieses Testergebnis für unwahrscheinlich hielten, wiederholten wir den Versuch mit einem indirekten Test, der unsere vorher gefundenen Ergebnisse bestätigte (Abb. 34). Die Opsonisierung des vor der ATT entnommenen Blutes war derjenigen des Kontrollserums vergleichbar.

Eine Verbesserung der granulozytären Phagozytose durch den Blutaustausch war nicht nachweisbar, da die prä- und post-Austauschwerte so wenig differierten, daß nicht eindeutig zu klären ist, ob die Phagozytoseleistung der Patientengranulozyten infolge der ATT verbessert war, oder ob es sich um eine versuchsbedingte Meßwertschwankung handelte.

Überraschend war der hohe IgM-Spiegel des Patienten, zumal während der Versuchsdurchführung das Ergebnis der Toxoplasmose-serologie noch nicht bekannt war. Während - wie bisher bei nahezu allen ATT - die IgA-, IgM- und C_3 -Werte stiegen, fiel der IgM-Spiegel bei diesem Patienten im post-Austauschblut von 285 mg/100 ml auf 142 mg/100 ml ab (siehe Tab. 38).

Dies veranlaßte uns zu der Schlußfolgerung, daß IgM für die antibakterielle Serumfunktion von größerer Bedeutung ist, als das getestete IgG und C_3 : parallel zum Abfall der IgM-Konzentration fielen die Phagozytoseraten ab, während IgG in etwa gleich blieb und C_3 von 26 mg/100 ml auf 46 mg/100 ml anstieg (siehe Tab. 39). IgM scheint somit - zumindest für diesen speziellen Fall - wesentlich bedeutsamer für die Opsonisierung bakterieller Keime zu sein, als das getestete C_3 und die übrigen, nicht gesondert bestimmten phagozytosefördernden Substanzen.

2. Kontrollgruppen

2.1. Gesunde NG, Blutentnahme am 1./2. Lebenstag

Trotz der stark schwankenden Phagozytoseraten in dieser Patientengruppe (-10,4 % bis 86,9 % Bakterienabtötung) war bei den 11 untersuchten Kindern eine signifikant verminderte Opsonisierung ($p < 0,05$) der Bakterien mit einer konsekutiv erniedrigten Phagozytose und Bakterizidie der Erwachsenengranulozyten gegenüber *St. aureus* nachweisbar.

Während die Phagozytoseleistung kindlicher Granulozyten - sie konnte von uns wegen der erforderlichen großen Blutmengen nicht untersucht werden - der antibakteriellen Leistung von Erwachsenengranulozyten annähernd gleichgestellt wird (siehe 3.1.6.), bestehen bezüglich einer verminderten Opsonisierung von Bakterien durch kindliches Serum kaum unterschiedliche Meinungen (siehe 3.2.2.). Entscheidend für die Infektionsanfälligkeit NG dürfte weniger deren granulozytäre als vielmehr deren serumbedingte immunologische Unreife sein.

Den postnatalen Abfall der Lysozymspiegel zwischen dem 5. und 30. Lebenstag machen Xanthou et al. für die mangelnde Fähigkeit NG verantwortlich, Infektionen zu lokalisieren und Bakterien extrazellulär abzutöten (179). Adolfini konnte die um 50 % gegenüber Erwachsenen erniedrigte Konzentration an C_3 mit einer verminderten Opsonisierungskapazität korrelieren (2). Bei NG besteht außer für IgG zudem ein genereller Mangel an AK (siehe 3.4.2.1.). IgM ist nötig für die Aktivierung des Komplementsystems in der Abwehr gramnegativer Bakterien. Diese AK stehen dem NG nicht zur Verfügung, aber über das Properdin-System kann die Komplementkaskade unabhängig von vorhandenen AK aktiviert werden. Bei einigen NG fehlt jedoch der Faktor B dieses Pathways (6). Unsere NG zeigten am

1./2. Lebenstag verminderte Konzentrationen an IgA, IgM und C_3 verglichen mit der Kontrollperson (siehe Tab. 43). Die geringe Anzahl der untersuchten Patienten läßt keine statistische Auswertung der Immunglobulinspiegel zu, die Tendenz ist jedoch deutlich erkennbar.

Die Immunadhärenz, ein der Opsonisierung vergleichbarer Vorgang, war bei NG- und Erwachsenenserum identisch (119).

2.2. Gesunde NG, Blutentnahme am 3. bis 9. Lebenstag

Die 13 untersuchten Kinder zeigten einen signifikanten Unterschied bezüglich ihrer Opsonisierungskapazität weder zur Kontrollperson noch zu den NG mit der Blutentnahme am 1. und 2. Lebenstag. Da letztere einen statistisch gesicherten Unterschied ($p < 0,05$) zur Kontrollperson aufwiesen, kam man schließen, daß die Kinder in diesem Zeitraum ihre immunologische Serumfunktion verbessern und sich dem Opsonisierungsbereich der Kontrollperson nähern, ohne jedoch ihre volle immunologische Wertigkeit zu erreichen.

Welcher oder welche immunologischen Faktoren in diesem kurzen Zeitraum reifen, läßt sich aufgrund unserer Untersuchungen nicht sagen. Die Veränderung der Immunglobulin- und C_3 -Konzentrationen sind nicht so spezifisch, daß sie eine Aussage erlauben.

Denkbar wäre, daß sich die Veränderungen der Immunglobulinspiegel - an einem größeren Patientenkollektiv untersucht - besser profilieren ließen, oder daß andere als die untersuchten Faktoren eine Konzentrations- oder Aktivitätszunahme erfahren.

2.3. Pränatal dystrophe und frühgeborene Kinder

Die Opsonisierungsrate pränatal dystropher und frühgeborener Kinder weist einen statistisch signifikanten Unterschied weder zur Kontrollperson noch zu den NG mit der Blutentnahme am 1./2. und 3. bis 9. Lebenstag auf.

Mehrere Autoren (siehe 3.5.) geben jedoch an, daß die Opsonisierungsfähigkeit von FG und Dystrophen schlechter ist als die des Serums von Erwachsenen und gesunden NG. Dystrophe Kinder besitzen nachweislich eine mangelhafte Opsonisierung für *Serratia marcescens*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *St. aureus* (40, 47, 56) in Abhängigkeit von ihrem Geburtsgewicht.

Vielleicht sind unsere Untersuchungsergebnisse mit dem Phagozytose-Bakterizidietest durch die große Heterogenität innerhalb dieser Patientengruppe bedingt. Oder die Serumkonserve, die den Kindern in sieben Fällen infundiert worden war, förderte die Opsonisierung der Bakterien in dem Maße, daß große Mengen an Staphylokokken phagozytiert werden konnten. Die Kinder wiesen nach Infusion der Serumkonserve (10 ml/kg Körpergewicht) IgM-Spiegel zwischen 20 und 68 mg/100 ml auf, IgG, IgA und C₃ waren nicht so deutlich verändert.

Um den Einfluß der Serumkonserve auf die Opsonisierungsfähigkeit des kindlichen Serums zu objektivieren, wurden ergänzende Untersuchungen durchgeführt (siehe II, 2.9.; III, 2.5.).

2.4. Vergleich der NG und FG bzw. pränatal dystrophen Kinder mit den Kindern vor ATT

Alle drei bisher besprochenen NG-Gruppen zeigen eine statistisch hoch signifikant bessere serumabhängige Bakterienphagozytose und -Abtötung ($p < 0,001$) als die Kinder, die wegen einer Sepsis bzw. eines Verdachts auf Sepsis oder aus hämatologischen und anderen Indikationen eine ATT erhielten. Nach dem Blutaustausch war infolge des Dilutionseffektes mit Erwachsenenblut keine unterschiedliche Opsonisierungsrate mehr nachweisbar: es waren NG-Werte erreicht.

Die schlechte Phagozytoseleistung der Patienten vor ATT könnte bei den Patienten, die aus hämatologischen und anderen Indikationen einen Blutaustausch erhielten, auf die Zytotoxizität und die immunsuppressive Wirkung des Bilirubins (siehe III, 1.2.), und bei den Patienten mit Retention harnpflichtiger Substanzen auf deren toxische Wirkung (siehe III, 1.2.) zurückzuführen sein.

Ein vermehrter Verbrauch an Immunglobulinen und C_3 bei schweren bakteriellen Infektionen mag die Ursache der mangelhaften Opsonisierung in der Gruppe der Sepsispatienten sein. So berichtet McCabe (31) von einer signifikanten Erniedrigung des C_3 -Spiegels bei Patienten mit septischem Schock und bei Patienten, die an einer Bakteriämie, verursacht durch gramnegative Keime, starben. FG, die in Abhängigkeit vom Gestationsalter niedrigere Komplementspiegel besitzen als Termingeborene, scheinen somit für gramnegative Infektionen besonders empfänglich zu sein. Bei Infektionen mit gramnegativen Bakterien wird zudem der Properdin-Pathway aktiviert. NG und insbesondere FG weisen subnormale Faktor-B-Konzentrationen auf, was eine Erklärung für den häufig fetalen Ausgang gramnegativer Septikämien bietet (166). Fearon et al. und Forsgren und Quie fanden bei Patienten mit septischem Schock signifikant erniedrigte Konzentrationen an Properdin, Faktor B, C_3 , C_5 , C_6 und C_9 im Vergleich zu Patienten mit einer Bakteriämie ohne Schock (51, 58).

Durch die ATT gelang es uns zwar nicht, den Kindern mit dem Spenderblut die volle Opsonisierungsfähigkeit eines gesunden Erwachsenen zu übermitteln, sie erreichen aber zumindest die Opsonisierungsfähigkeit gesunder NG ($p > 0,05$).

Zusätzlich zur Serumfunktion scheint nach Litera-

turangaben auch die granulozytäre Abwehrleistung infizierter Kinder geschwächt zu sein. Stoerner et al. berichten von einer geringeren Hexosemonophosphataktivität bei phagozytierenden Granulozyten infizierten Kindern im Vergleich zu Kontrollkindern (165). Anderson et al. beobachteten signifikant erniedrigte Werte bei NG mit bakterieller Sepsis im unstimulierten Nitroblautetrazoliumtest als bei gesunden Kontrollkindern und älteren Kindern. Ebenso war die stimulierte Hexosemonophosphat-Shunt-Aktivität erniedrigt bei septischen Kindern. Die Nitroblautetrazolium- und Hexosemonophosphat-Shunt-Werte steigen parallel mit der Besserung des klinischen Bildes an (9).

Der 90-Minutenwert im Phagozytose-Bakterizidietest lag nach Untersuchungen von Kirsch et al. bei *St. aureus* und *E. coli* deutlich um 10 bis 15 % niedriger, wenn die Testperson 1 Woche vor oder nach dem Test an einem Infekt erkrankte (90).

Ob diese Veränderungen im Leukozytenstoffwechsel bzw. in ihrer bakteriziden Kapazität mit einer Ursache der erhöhten Infektionsanfälligkeit der FG und NG oder als Folge der Infektion zu betrachten sind, muß erst durch weitergehende Untersuchungen geklärt werden.

2.5. Wirkung von Serumderivaten auf die antibakterielle Serumfunktion NG

Im Phagozytose-Bakterizidietest konnten wir belegen, daß die antibakterielle Serumfunktion der von uns getesteten Kinder nach der Infusion einer Serumkonserve (Biseko^R, 10 ml/kg Körpergewicht) verbessert war ($p < 0,05$).

Parallel zur verbesserten Bakterienphagozytose stiegen die IgA- ($p < 0,05$) und IgM-Konzentrationen ($p < 0,01$). Für IgG und C_3 war der Serumspiegel nicht statistisch signifikant erhöht.

Dies bestätigt unsere bereits früher geäußerte Vermutung, daß die nach Serumzufuhr oder ATT vor allem auf die Gabe von IgM zurückzuführen ist, das von allen Immunglobulinen am effektivsten zur Opsonisierung von Bakterien beiträgt: es besitzt wesentlich stärkere agglutinierende, komplementbindende, hämolytische und phagenneutralisierende Eigenschaften als IgG. Zudem sind in der IgM-Fraktion vor allem AK gegen die Zellwand-Polysaccharid-Antigene gramnegativer Bakterien enthalten, die zu den häufigsten Sepsiserregern in der NG-Periode gehören. Bei den drei Kindern, die über einen längeren Zeitraum hinweg beobachtet werden konnten, war die Opsonisierung der Testbakterien nach Infusion der Serumkonserve jeweils deutlich verbessert, wenn auch bei zwei der drei Kinder nur vorübergehend.

IgM, IgA und C_3 sind nach der Serumtherapie regelmäßig, IgG ist zweimal erhöht. IgG und IgM fallen mit abnehmender Phagozytose der Staphylokokken ebenfalls ab, die C_3 - und IgA-Konzentrationen gehen nicht so konform mit der serumbedingten Phagozytoseleistung der Kontrollgranulozyten.

Um das Verhalten der Immunglobuline über einen längeren Zeitraum hinweg beurteilen zu können, wäre eine größere Anzahl von Patienten und ein längerer Beobachtungszeitraum vonnöten gewesen.

Einen Rückschluß von einer Serum- oder Immunglobulintherapie auf die Konzentrationsänderungen im Serum von NG oder Säuglingen zu ziehen ist zudem durch die Interferenz der postpartal einsetzenden Reifung des Immunsystems mit der Substitutionstherapie erschwert: das mütterliche IgG fällt ab und die kindliche Eigenproduktion an IgG, IgM, IgA und den übrigen Serumbestandteilen setzt ein (siehe Abb. 2). Ob der Konzentrationsanstieg über eine längere Zeitspanne hinweg

physiologisch und/oder durch die Therapie oder infektiologisch bedingt ist, dürfte nur schwerlich zu differenzieren sein.

2.6. Routinemäßige Infektionsprophylaxe mit Gammaglobulinen?

Die Infektionsprophylaxe mit Gammaglobulinen ist - abgesehen von den seltenen kongenitalen Hypogammaglobulinämien - sehr umstritten. So fanden Nejedla (127), wie auch Amer und Ott (7) bei FG und Säuglingen, die wiederholt intramuskulär Gammaglobulingaben erhalten hatten, im 12. Lebensmonat niedrigere Gammaglobulinwerte als in der Kontrollgruppe. Nejedla berichtet von einer Störung der AK-Bildung im Bereich der IgG-Globuline nach Diphtherie- und Tetanusvaccine bei gammaglobulinbehandelten Säuglingen. Nach Amer und Ott haben Gammaglobuline keinen nachweisbaren Einfluß auf die Infektionsletalität und die Inzidenz schwerer Infektionen in der Kontrollgruppe und in der Gruppe der gammaglobulinbehandelten Kinder (7). Dagegen senkten die Gammaglobuline die Gesamtzahl an leichteren Infektionen.

Als mögliche Ursache der erniedrigten Gammaglobulinkonzentrationen führen sie die erhöhte Infektionsrate in der Kontrollgruppe mit nachfolgender AK-Bildung oder eine Supprimierung der Immunglobulinbildung in der Gammaglobulingruppe an.

Nejedla führt die Suppression der IgG-Produktion auf die längere Halbwertszeit von 28 Tagen dieses Immunglobulins zurück, während transfundiertes IgM nur eine Halbwertszeit von 4 bis 5 Tagen besitzt (127). Die längere Verweildauer des IgG im kindlichen Kreislauf erleichtert die AK-Bildung gegen dieses Immunglobulin, das für das NG aufgrund der unterschiedlichen genetischen Struktur (sieben hereditäre IgG-Faktoren auf zwei unabhängigen Genloci) eine antigene Substanz darstellt (60, 162) mit einer konsekutiven Hypogammaglobulinämie.

Diese Anti-Gammaglobulin-AK können transfundiertes Gammaglobulin neutralisieren, dadurch die therapeutische und prophylaktische Wirkung dieses Therapeutikums zunichte machen und das Kind durch anaphylaktische Reaktionen gefährden.

Stiehm und Fudenberg (164) fanden bei 40 % aller Kinder mit Gammaglobulinzufuhr durch Injektionen oder Transfusionen Anti-Gammaglobulin-AK im Gegensatz zu nur 6 % der nicht exponierten Kinder. Sie vermuten, daß alle Individuen kleine Mengen an Anti-Gammaglobulin-AK gegen hereditäre Antigene besitzen, die in autologem Gammaglobulin fehlen. Die Exposition gegen Substanzen ähnlicher Antigenität hebt die AK-Titer an, so daß sie meßbar werden, ähnlich den ABO-Blutgruppen und den Anti-A und Anti-B-Isoagglutininen in den Blutgruppen ABO (130).

Ronneberger und Zwisler wiesen in einem Schutzversuch eine höhere Überlebensrate bei Mäusen nach, denen vor oder simultan mit einer Keiminjektion (*Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*) ein Gammaglobulinderivat injiziert wurde, gegenüber Mäusen, die nur Humanalbumin erhielten (149). Gegen eine routinemäßige Anwendung von Gammaglobulinen in der NG-Periode sprechen folgende Faktoren:

1. die meisten handelsüblichen Gammaglobulinderivate enthalten vor allem IgG, das das NG in ausreichenden Mengen von der Mutter übertragen bekommt (110).
2. Nach einem Jahr weisen die gammaglobulinbehandelten Kinder erniedrigte Konzentrationen an Gammaglobulin G auf.
3. Die Bildung von Anti-Gammaglobulin-AK kann zu einer anaphylaktischen Reaktion führen.
4. Die Mortalität und Inzidenz schwerer Infektionen wird durch Gammaglobulingaben nicht gesenkt. Mit den leichteren Infektionen, deren Häufigkeit unter

einer Gammaglobulinprophylaxe abnimmt, kommt ein Säugling auch ohne Immunsubstitution zurecht.

5. Die von den Herstellern angegebene klinisch-therapeutische Wirksamkeit der Immunglobuline bei Infektionen ist nicht sicher zu ermessen, da in diesen Fällen stets zugleich Antibiotika Verwendung finden.

Unbestritten ist dagegen die prophylaktische und therapeutische Wirkung von Immunglobulinen bei primär angeborenen und sekundär erworbenen AK-Mangelsyndromen.

Bei FG vor der 32. SSW fallen die IgG-Konzentrationen von 400 mg/100 ml postnatal während der ersten 6 Lebensmonate unter 100 mg/100 ml ab (80, 85, 131, 179). FG und Kinder mit kongenitalen Hypo- oder Agammaglobulinämien bleiben im allgemeinen verschont von schweren bakteriellen Infektionen, wenn die Serumkonzentrationen durch therapeutische Maßnahmen über 200 mg/100 ml gehalten werden (169).

Die antibakterielle Aktivität von IgM ist der immunologischen Wirksamkeit von IgG deutlich überlegen. Um den Effekt eines IgM-Moleküls zu erreichen, sind etwa 1000 IgG-Moleküle erforderlich (183). Nachteilig wirken sich bei der intramuskulären Applikation von IgM die lokale Schmerzreaktion und die Verluste durch verzögerte Resorption und enzymatischen Proteinabbau im Muskelgewebe aus.

Tympner und Mitarbeiter testeten ein intravenös applizierbares IgM-Präparat, das die zehnfache Menge eines Humanserums enthält (IgM=1200, IgA=600, IgG=1100 mg/100 ml). Nach 20 min. waren noch 85 % und nach 24 Stunden noch 45 % der infundierten IgM-Menge im zirkulierenden Plasma nachweisbar. Daraus ergibt sich eine Halbwertszeit für infundiertes IgM von einem Tag (169).

Aufgrund seiner Fähigkeit, intravasal Bakterien zu agglutinieren, wäre dieses intravenös applizierbare IgM-Präparat sinnvoll für eine unterstützende Antibiotikatherapie bei generalisierten bakteriellen Infektionen der NG-Periode.

IgM wirkt durch Opsonisierung von Bakterien mit nachfolgender Aktivierung der Komplementkaskade. Bei bestehender Sepsis, die mit einem Komplementverbrauch einhergeht, ist unserer Meinung nach eine ATT dennoch das Mittel der Wahl: dem Kind werden - abgesehen von der Elution von Keimen und Toxinen - nicht nur Immunglobuline, sondern auch andere Serumfaktoren wie Komplement, gerinnungsaktive Substanzen und zelluläre Faktoren übermittelt.

3. Fruchtwasseruntersuchungen

Das Fruchtwasser förderte im Phagozytose-Bakterizidietest die Opsonisierung der Bakterien. Voraussetzung für diese Eigenschaft ist die Anwesenheit immunologisch aktiver Substanzen in der Amnionflüssigkeit, die nach unseren Untersuchungen in geringen Spuren nachweisbar sind. Tab. 66 zeigt die Durchschnittswerte, die von anderen Untersuchern an einem größeren Kollektiv ermittelt wurden (72, 170, 172).

	mütterliches Serum	Frucht- wasser	fetales Serum
Gesamtprotein (g/100 ml)	6,47	0,00	6,90
IgM (% des Ge- samtproteins)	20,2	7,33	24,2
IgG (% des Ge- samtproteins)	3,04	0,60	0,00
IgA (% des Ge- samtproteins)	1,34	0,226	0,23

Tab. 66: Vergleich der Proteinkonzentrationen in mütterlichem Serum, Fruchtwasser und fetalem Serum.

IgA und IgM, die im fetalen Serum normalerweise fehlen, sind im FW nachweisbar, ebenso IgG (170, 172). Proteine mit einem Molekulargewicht von mehr als 150 000 - wie IgA, IgG und Coeruloplasmin - finden sich im FW in etwa einem Drittel der Konzentration, in der sie im mütterlichen Serum vorhanden sind. Proteine mit einem Molekulargewicht von weniger als 100 000 - wie Albumin und Transferrin - weisen im FW die gleiche Konzentration wie im mütterlichen Serum auf. Man nimmt an, daß diese Proteine als Dialysat oder Ultrafiltrat in die Amnionflüssigkeit übertreten (170, 172).

Cederquist wies anhand von genetischen Faktoren nach, daß das IgG des FW dem IgG des mütterlichen Serums entspricht (33). Kritisch anzumerken bei unserer Testmethode für FW ist, daß das getestete Abwehrsystem in vivo nicht existiert, da die Amnionflüssigkeit in der Regel frei ist von immunkompetenten Zellen.

Obwohl es uns nicht gelang, eine von zellulären Faktoren unabhängige Bakterizidie nachzuweisen, berichten mehrere Autoren davon (22, 62, 91, 105). Die größte Wachstumshemmung von *E. coli* fanden Schlievert et al. (155) in der 36. bis 40. SSW: 65 % der FW wirkten bakterizid und 35 % bakteriostatisch auf die Testbakterien. Vor der 26. SSW war keine statistisch signifikante Bakteriostase nachweisbar und vor der 20. SSW wuchsen die Testbakterien im FW ebenso gut wie in der Nährlösung. Jenseits der 40. SSW nahm die bakterizide und bakteriostatische Wirkung der Amnionflüssigkeit ebenfalls ab: nur noch 34 % wirkten bakterizid, 40 % bakteriostatisch und 33 % waren nicht in der Lage, das Bakterienwachstum zu hemmen (155). Larsen et al. (105) zeigten, daß die bakterielle Wachstumshemmung nicht durch mangelhafte Ernährungsbedingungen für die Bakterien, sondern über eine aktive hemmende Komponente im FW bedingt ist. Als weitere antimikrobielle Faktoren wurden bisher Lysozym, Transferrin (176), β -Lysin (35) und Peroxidase (102) nachgewiesen. Die Konzentrationen von Lysozym und Peroxidase korrelieren mit der Schwangerschaftsdauer, mit einem Maximum am Geburtstermin, die Transferrinkonzentration bleibt annähernd konstant (104).

Lysozym hydrolysiert enzymatisch die Zellwände gramnegativer Bakterien. Elektronenmikroskopisch war an Bakterien, die mit FW inkubiert wurden, eine Verlängerung der Zellen und eine Sphäroblastenbildung zu beobachten (33, 61), was Larsen et al. dazu veranlaßte, Lysozym als einen aktiven Inhibitor im FW zu betrachten (103). Peroxidase wirkt durch Interaktion mit Peroxid, Halogenen und Aminosäuren, mit denen sie Aldehyde bildet, die bakterizid

wirken (102). Freie Aminosäuren wurden im FW nachgewiesen (144). Eine wachstumshemmende Wirkung von Progesteron und Stilböstrol auf *Staphylococcus aureus* - vermutlich über eine Blockierung der Aminosäureaufnahme - ist bekannt (182). Die in vitro wirksamen Konzentrationen an Progesteron und an Östrogenen, die dem synthetischen Stilböstrol entsprechen, übertreffen jedoch die in der Amnionflüssigkeit vorhandenen Konzentrationen um das Tausendfache. Zwei Autoren (22, 91) konnten keine bakterio-
statische Wirkung des FW nachweisen. Die Proben stammten von Patientinnen im frühen 3. Trimenon oder von Patientinnen mit Terminüberschreitungen.

Dies wäre mit der Beobachtung von Schlievert et al. zu vereinbaren, die ein Maximum der FW-Bakterizidie von der 36. bis 40. SSW nachwiesen mit einem Abfall der antimikrobiellen Wirksamkeit vor der 36. und nach der 40. SSW.

Möglicherweise wirken die einzelnen antimikrobiellen Faktoren des FW zusammen und supprimieren so das Wachstum von Keimen.

Weitere Untersuchungen werden jedoch nötig sein, um die antibakteriellen Substanzen im FW näher zu klassifizieren und in ihrer Wirkungsweise zu analysieren.

IV Zusammenfassung

=====

Vor Beginn der Antibiotikakära verlief fast jede Sepsis in der NG-Periode tödlich. Mit Einführung der Chemotherapie sank die Letalität dieser Infektionen auf einen Mittelwert von etwa 50 %.

Bei Untersuchungen des immunologischen Status NG in den letzten 10 Jahren fand man zahlreiche, für die antiinfektiöse Aktivität erforderliche Substanzen im Blut. NG vermindert. Durch die Übertragung von immunologisch vollwertigem Blut erwachsener Spender wollten wir die physiologische immunologische Insuffizienz der NG mindern.

31 ATT bei NG in den Jahren 1967 bis 1975 waren mit einer Letalität von 65 % entmutigend. Die Indikation zur ATT wurde bei diesen Patienten aber erst dann gestellt, wenn der klinische Zustand schon desolat war. Durch eine frühere Indikationsstellung zur ATT gelang es, die Letalität der Sepsis bei den von uns in den Jahren 1977 bis 1978 untersuchten Patienten auf 25 % zu senken.

Mit dem Phagozytose-Bakterizidietest nach Quie et al konnten wir erstmals eine verbesserte antibakterielle Serumaktivität als Folge der ATT in vitro nachweisen: Das Bakterienwachstum unter Serumeinfluß war von +21 % gegenüber dem Ausgangswert nach dem Blutaustausch durch eine gesteigerte Abtötungsrate auf -42 % der ursprünglichen Bakterieneinsaat reduziert. Die Opsonisierungsfähigkeit des kindlichen Blutes nach ATT erreichte zwar nicht ganz diejenige eines gesunden Erwachsenen, bedingt durch den Mischungseffekt, sie entsprach aber derjenigen eines gesunden NG mit einer bakteriellen Abtötungsrate von -60 %.

Von großer Bedeutung für den therapeutischen Effekt

wirken (102). Freie Aminosäuren wurden im FW nachgewiesen (144). Eine wachstumshemmende Wirkung von Progesteron und Stilböstrol auf *Staphylococcus aureus* - vermutlich über eine Blockierung der Aminosäureaufnahme - ist bekannt (182). Die in vitro wirksamen Konzentrationen an Progesteron und an Östrogenen, die dem synthetischen Stilböstrol entsprechen, übertreffen jedoch die in der Amnionflüssigkeit vorhandenen Konzentrationen um das Tausendfache. Zwei Autoren (22, 91) konnten keine bakterio-
statische Wirkung des FW nachweisen. Die Proben stammten von Patientinnen im frühen 3. Trimenon oder von Patientinnen mit Terminüberschreitungen.

Dies wäre mit der Beobachtung von Schlievert et al. zu vereinbaren, die ein Maximum der FW-Bakterizidie von der 36. bis 40. SSW nachwiesen mit einem Abfall der antimikrobiellen Wirksamkeit vor der 36. und nach der 40. SSW.

Möglicherweise wirken die einzelnen antimikrobiellen Faktoren des FW zusammen und supprimieren so das Wachstum von Keimen.

Weitere Untersuchungen werden jedoch nötig sein, um die antibakteriellen Substanzen im FW näher zu klassifizieren und in ihrer Wirkungsweise zu analysieren.

IV Zusammenfassung

=====

Vor Beginn der Antibiotikakära verlief fast jede Sepsis in der NG-Periode tödlich. Mit Einführung der Chemotherapie sank die Letalität dieser Infektionen auf einen Mittelwert von etwa 50 %.

Bei Untersuchungen des immunologischen Status NG in den letzten 10 Jahren fand man zahlreiche, für die antiinfektiöse Aktivität erforderliche Substanzen im Blut. NG vermindert. Durch die Übertragung von immunologisch vollwertigem Blut erwachsener Spender wollten wir die physiologische immunologische Insuffizienz der NG mindern.

31 ATT bei NG in den Jahren 1967 bis 1975 waren mit einer Letalität von 65 % entmutigend. Die Indikation zur ATT wurde bei diesen Patienten aber erst dann gestellt, wenn der klinische Zustand schon desolat war. Durch eine frühere Indikationsstellung zur ATT gelang es, die Letalität der Sepsis bei den von uns in den Jahren 1977 bis 1978 untersuchten Patienten auf 25 % zu senken.

Mit dem Phagozytose-Bakterizidietest nach Quie et al konnten wir erstmals eine verbesserte antibakterielle Serumaktivität als Folge der ATT in vitro nachweisen: Das Bakterienwachstum unter Serumeinfluß war von +21 % gegenüber dem Ausgangswert nach dem Blutaustausch durch eine gesteigerte Abtötungsrate auf -42 % der ursprünglichen Bakterieneinsaat reduziert. Die Opsonisierungsfähigkeit des kindlichen Blutes nach ATT erreichte zwar nicht ganz diejenige eines gesunden Erwachsenen, bedingt durch den Mischungseffekt, sie entsprach aber derjenigen eines gesunden NG mit einer bakteriellen Abtötungsrate von -60 %.

Von großer Bedeutung für den therapeutischen Effekt

der ATT ist die Qualität des Spenderblutes: frischem Heparinblut ist der Vorrang zu geben, da neben immunologischen auch hämostaseologische Faktoren kurzer Halbwertszeit übertragen werden.

Von den Immunglobulinen ist unseren Untersuchungen nach das IgM mit entscheidend für eine verbesserte Opsonisierung: verringerte sich mit einer ATT die IgM-Konzentration, dann erhöhte sich die Überlebensrate der Testbakterien. IgG und IgA übten keinen ebenso gut nachweisbaren Einfluß auf die Testergebnisse aus.

Neben dem Transfer humoraler und zellulärer Abwehrstoffe werden der Sauerstofftransport und die Sauerstoffabgabe an das Gewebe durch den Austausch kindlicher gegen Erwachsenen-Erythrozyten mit dem höheren Gehalt an HbA, erhöhtem Gehalt an 2,3-Diphosphatglycerat und ATP verbessert. Die Zufuhr von Gerinnungsfaktoren kann den Ablauf einer disseminierten intravasalen Gerinnung, die häufig eine Sepsis begleitet, günstig beeinflussen.

Da zahlreiche transfundierte Serumfaktoren nur eine kurze biologische Halbwertszeit aufweisen und bei unseren Verlaufskontrollen nach ATT sowie in den Intervallen zwischen wiederholten ATT eine Abnahme der bakterienopsonisierenden Serumaktivität feststellbar war, scheint es empfehlenswert, die ATT innerhalb von 12 bis 24 Stunden zu wiederholen, wenn sich keine eindeutige Besserung des klinischen Bildes andeutet.

Die Opsonisierung der Testbakterien in vitro läßt keinen statistisch verifizierbaren Unterschied zwischen den FG bzw. pränatal dystrophen Kindern (-70 % Bakterienabtötung) und den gesunden NG (-60 % Bakterienabtötung) erkennen. Als Ursache kann man die Auswirkung von Serumgaben bei einigen der FG und dystrophen Kinder mit annehmen.

NG und FG zeigen vor Infusion der Serumkonserve eine mit +27 % Bakterienwachstum schlechtere serumabhängige granulozytäre Phagozytose als nach Serumgabe, die eine Abnahme der Bakterienkonzentration um -17 % bewirkt. Fast regelmäßig war gleichzeitig ein Anstieg der Immunglobuline, insbesondere des IgM, nachweisbar.

Für das Fruchtwasser war keine unspezifische Bakterizidie nachweisbar. Mit Fruchtwasser inkubierte Granulozyten zeigten ein vermindertes Bakterienwachstum von +36 % gegenüber Granulozyten ohne Fruchtwasserzusatz (+125 % Bakterienwachstum).

Die ATT scheint nicht nur aufgrund der klinischen Eindrücke, sondern auch nach den vorliegenden Ergebnissen eine wirksame, die Chemotherapie unterstützende immuntherapeutische Maßnahme bei bestehender NG-Sepsis zu sein.

Primär entscheidend für den Verlauf der NG-Sepsis ist jedoch weiterhin die Wahl des geeigneten Chemotherapeutikums.

V. Literatur

1. Adolfini, M.: Human Complement. Am. J. Dis. Child. 131: 1015, 1977.
2. Adolfini, M.: Levels of two components of complement (C_4 and C_3) in human fetal and newborn sera. Dev. Med. Child. Neurol. 12: 307, 1970.
3. Alford, C. A.: Immunoglobulin determinations in the diagnosis of fetal infection. Pediat. Clin. N. Amer. 18: 99, 1971.
4. Alford, C. A., Blankenship, W. J., Straumfjord, J. V., and Cassady, G.: The diagnostic significance of IgM-globulin elevations in newborn infants with chronic intrauterine infections. Birth Defects, Orig. Art Series, 4: 3, 1968.
5. Alojipan, L.C., and Andrews, B. F.: Neonatal Sepsis. Clin. Pediat. 14: 181, 1975.
6. Alper, C. A., Rosen, F. S., and Lachman, P. J.: Inactivation of the third component of complement as an inhibitor in the properdin pathway. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 169: 2910, 1972.
7. Amer, J., Ott, E., Ibbott, F. A., O'Brien, D., and Kempe, C. H.: The effect of monthly gammaglobulin administration on morbidity and mortality from infection in premature infants during the first year of life. Pediatrics, 32: 4, 1963.
8. Ames, R., Syllm, J., and Rapoport, S.: Effect of infusions of citrated plasma on the plasma citrate leveel of infants. Pediatrics 6: 361, 1950.
9. Anderson, D. C., Pickering, L. K., and Feigin, R. D.: Leucocyte function in normal and infected neonates. J. Pediatr. 85: 420, 1974.
10. August, Ch. S., Berkel, A. J., Priscoll, S., and Merler, E.: Onset of lymphocyte function in the developing human fetus. Pediatr. Res. 5: 539, 1971.

11. Baehner, R. L.: Molecular basis for functional disorders of phagocytes. *J. Pediatr.* 84: 317, 1974.
12. Bauer, C., Ludwig, M., Ludwig, I., and Bartels, H.: Factors governing the oxygen affinity of human adult and fetal blood. *Resp. Physiol.* 7: 271, 1969.
13. Babson, S. G.: Infections of the perinate. In: *Management of the high-risk pregnancy and intensive care of the neonate.* The C. V. Mosby Company, Saint Louis, p. 119, 1975.
14. Ballewitz, L.: Über die Behandlung des Ikterus gravis mit Austauschtransfusionen. *Ärzt. Wschr.* 6: 844, 1951.
15. Becker, W., Rapp, W., Schwick, H. G., und Störiko, K.: Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. *Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.* 6: 113, 1967.
16. Beisel, W. R.: Nonspecific host factors - a review. In: *Malnutrition and immune response.* Ed.: Suskind, M. Raven Press, New York, p. 487, 1971.
17. Bellanti, V. A., and Dayton, D. H.: *The phagocytic cell in host resistance.* Raven Press, New York, 1975.
18. Belohradsky, B. H., Muntean, W., Klose, H. J., Magerl, M., Prinz-Hülsmann, L., Mayser, P., und Marget, W.: Austauschtransfusion bei Neugeborenen-sepsis. In: *Perinatale Medizin. VII,* Thieme Verlag, Stuttgart, 1978.
19. Belohradsky, B. H., und Marget, W.: Diagnostik, Klinik und Therapie der Neugeborenen-Infektion. *Gynäkologe* 4: 222, 1971.
20. Belohradsky, B. H., Roos, R., and Marget, W.: Exchange transfusion in neonatal septicemia. *Infection* 6: 139, 1978.
21. Bentley, H. P., Ziegler, N. R., and Krivit, W.: The use of heparinized blood for exchange transfusion in infants. *Am. J. Dis. Child.* 99: 8, 1960.

22. Bergman, N., Bercovici, B., and Sacks, I.: Antibacterial activity of human amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 114: 520, 1972.
23. Borrone, C., and Bricarelli, F. D.: Survival of donor's lymphocytes in newborn infants submitted to exchange transfusion. *Acta Helvet. Paediat.* 24: 192, 1969.
24. Bridges, C. G., Yamamura, M., and Valdimarsson, H.: Polymorphonuclear leucocyte function after storage. *Lancet* 2: 285, 1978.
25. Bube, F. W., und Sehrbundt, M.: *Transfusionsmedizin*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1972.
26. Buchholz, D. H.: Blood transfusion: Merritts of component therapy. *J. Pediatr.* 84: 165, 1974.
27. Bullock, J. P., Robertson, A. F., Bodenbender, M. T., Kaetras, S. B., and Miller, C. E.: Inflammatory response in the neonate re-examined. *J. Pediatr.* 44: 58, 1969.
28. Bursaux, E., Freminet, A., Brossard, V., and Poyart, C. F.: Exchange transfusion in the neonate with ACD or CPD stored blood. *Biol. neonate* 23: 123, 1973.
29. Büsse, M., and Ströder, J.: Haemolytic complement activity in infants. *Z. Kinderheilk.* 115: 267, 1973.
30. Byrne, J. P., and Dixon, J. A.: Pulmonary edema following blood transfusion reaction. *Arch. Surg.* 102: 91, 1971.
31. McCabe, W. R.: Serum complement levels in bacteremia due to gram-negative organisms. *New. Engl. J. Med.* 288: 21, 1973.
32. Cederquist, L. L., Francis, L. C., Zervoudakis, I. A., Becker, K. G., and Litwin, S. D.: Fetal immune response following prematurely ruptured membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126: 321, 1976.
33. Cederquist, L. L., Queenan, J. T., Gadow, E. C., and Litwin, S. D.: The origin of gamma G globulins in human amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 113: 838, 1972.
34. Chandra, R. K.: Fetal malnutrition and postnatal immunocompetence. *Am. J. Dis. Child.* 129: 450, 1975.

35. Cherry, S. H., Filler, M., and Harvey, H.: Lysosym content of amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 116: 639, 1973.
36. Cocchi, P., Meri, S., and Becattini, A.: NBT-tests in premature infants. *Lancet* 2: 1426, 1969.
37. Cocchi, P., Ravina, A., and Fierro, U.: Leucocyte viability in the neonate. *J. Pediatr.* 91: 696, 1977.
38. Cockburn, F., and Drillen, C. M.: Infections. In: *Neonatal medicine*. Blackwell scientific publications. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, p. 627, 1974.
39. Coen, R., Grush, O., and Kauder, E.: Studies of bactericidal activity and metabolism of the leucocyte in fullterm neonates. *J. Pediatr.* 75: 400, 1969.
40. McCracken, G. H. Jr., and Eichenwald, H. F.: Leucocyte function and the development of opsonic and complement activity in the neonate. *Am. J. Dis. Child.* 121: 120, 1971.
41. McCracken, G. H. Jr., and Shinefield, H. R.: Changes in the pattern of neonatal septicemia and meningitis. *Am. J. Dis. Child.* 112: 33, 1966.
42. Van Creveld, S.: Coagulation disorders in the newborn period. *J. Ped.* 54: 633, 1955.
43. Delivoria-Papadopoulos, M., Miller, L. D., Branca, P. A., Forster, R. E., and Oski, F. A.: Effect of exchange transfusion on alterin mortality in: 1) infants weighing less than 1250 grams at birth and 2) infants with severe respiratory distress (RDS). *Pediatr. Res.* 7: 291, 1973.
44. Delivoria-Papadopoulos, M., Miller, L. D., Forster, R. E., and Oski, F. A.: The role of exchange transfusion in the management of low-birth-weight infants with and without severe respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.* 89: 273, 1976.
45. Delivoria-Papadopoulos, M., Roncevic, N. P., and Oski, F. A.: Exchange transfusion in the newborn infant with fresh and "old" blood: the role of storage on 2,3-diphosphoglycerate, hemoglobin-oxygen affinity, and oxygen-release. *J. Pediatr.* 79: 398, 1971.

46. Delivoria-Papadopoulos, M., Roncevic, N. P., and Oski, F. A.: Postnatal changes in oxygen transport of term, preterm, and sick infants: The role of red cell, 2,3-diphosphoglycerate and adult hemoglobin. *Ped. Res.* 5: 235, 1971.
47. Dosset, J. H., Williams, R. C., and Quie, P. G.: Studies on the interaction of bacteria, serum factors and polymorphnuclear leucocytes in mothers and newborns. *J. Pediatr.* 44: 49, 1969.
48. Eitzman, P. V., and Smith, R. T.: The nonspecific inflammatory cycle in the neonatal infant. *Am. J. Dis. Child.* 97: 326, 1959.
49. Evans, M. E., and Glass, L.: Bacterial Infection. In: *Perinatal Medicine*. Harper and Row, Hagerstone, New York, San Francisco, London, p. 340, 1976.
50. Farguhar, Y. W., and Smith, H.: Cliniaacal and biochemical changes during exchange transfusion. *Arch. Dis. Child.* 33: 142, 1958.
51. Fearon, D. T., Ruddy, S., Schur, P. H., and McCabe, W. R.: Activation of the properdin pathway of complement in patients with gram-negative bacterie-mia. *New. Engl. J. Med.* 292: 937, 1975.
52. Feigin, R. D., and Shearer, W. T.: Opportunistic infection in children. *J. Pediatr.* 87: 952, 1975.
53. Feingold, D. S.: Hospital-acquired infection. *New. Engl. J. Med.* 283: 1384, 1970.
54. Feldman, H. A.: Toxoplasmoses. *New Engl. J. Med.* 279: 1370, 1968.
55. Fireman, P., Zuchowski, P. A., and Taalor, P. M.: Development of the human complement system. *J. Immunol.* 103: 25, 1969. .
56. Forman, M. C., and Stiehm, E. R.: Impaired opsonic activity but normal phagocytoses in low-birth-weight infants. *N. Engl. J. Med.* 281: 926, 1969.
57. Forsgren, A., and Banck, G.: Influence of Antibiotics on Lymphocyte Function in Vitro. *Infection* 6: 91, 1978.

58. Forsgren, A., and Quie, P. A.: Influence of the alternate complement pathway on opsonization of several bacterial species. *Infect. Immun.* 10: 402, 1974.
59. Forsgren, A., Schmeling, D., and Banck, G.: Effect of Antibiotics on Chemotaxis of human Polymorphnuclear Leucocytes in Vitro. *Infection* 6: 102, 1978.
60. Fudenberg, H. H.: The hereditary human gamma globulin (Gm) groups; interpretations and extensions. In: *Progress in Allergy*, Vol 7. Eds.: Kalloś, P., and Waksman, B. H., Karger, Basel, p. 1, 1963.
61. Galask, R. P., Larsen, B., and Snyder, I. S.: Amniotic fluid-induced surface ultramicropathology of *Escherichia coli*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 118: 921, 1974.
62. Galask, R. P., and Snyder, I. S.: Bacterial inhibition by amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 102: 949, 1968.
63. Gladtko, E., und von Hattingberg, H. M.: *Pharmakokinetik*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1973.
64. Gluck, L., and Silverman, A.: Phagocytoses in premature infants. *Pediatrics* 20: 951, 1957.
65. Gluck, L., Wood, H. F., and Fousek, M. D.: Septicemia of the newborn. *Pediatr. Clin. N. Amer.* 13: 57, 1966.
66. Gotoff, S. P.: Neonatal immunity. *J. Pediatrics* 85: 149, 1974.
67. Gotoff, S. P., and Behrman, R. E.: Neonatal septicemia. *J. Pediatr.* 76: 142, 1970.
68. Gottuso, M. A., Williams, M. L., and Oski, F. A.: The role of exchange transfusion in the management of low-birth-weight infants with and without respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.* 89: 279, 1976.

69. Grajwer, L. A., Pildes, R. S., Zarif, M., Ainis, H., Agrawal, B. L., and Patel, A.: Exchange Transfusion in the Neonate. A Controlled Study Using Frozen-stored Erythrocytes Resuspended in Plasma. *Am. J. Clin. Pathol.* 66: 117, 1976.
70. Graw, R. G., Herzig, G., Perry, S., and Henderson, E. S.: Normal granulocyte transfusion therapy, treatment of septicemia due to gram-negative bacteria. *New. Engl. J. Med.* 287: 367, 1972.
71. Gross, S., and Melhorn, P. K.: Exchange transfusion with citrated whole blood for disseminated intravascular coagulation. *J. Pediatr.* 78: 415, 1971.
72. Gusdon, J. P.: Fetal and maternal immunoglobulin-levels during pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 103: 895, 1969.
73. Habibi, B., and Salmon, Ch.: Septic shock from bacterial contamination of transfused blood. *Lancet* II: 830, 1972.
74. Haggenmüller, F.: Neu- und Frühgeborenensepsis und Meningitis. In: *Bakterielle Infektionen im Kindesalter*. Hrsg.: Joppich, G., Kienitz, M., Marget, W., und Schönfeld, H. Editiones "Roche", Juni 1975.
75. Harper, R. G., and Yoon, J. J.: The septic newborn. In: *Handbook of neonatology*, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1974, p. 201.
76. Heene, D. L.: Therapie der sepsisbedingten Hämostaseopathien. In: *Infektion, Blutgerinnung und Hämostase*. Hrsg.: Marx, R., und Thies, H.A., Editiones "Roche", 1976.
77. Hemmer, M. L., v. Novak, M., and Taylor, W. I.: Effect of Antibiotics on phagocytoses in vitro. *Antibiot. et Chemother.* 3: 773, 1953.
78. Hemming, V. G., Overall, J. C., and Britt, M. R.: Nosocomial infections in a newborn intensive-care-unit. *N. Engl. J. Med.* 294: 1310, 1976.
79. Hobbs, J. R., and Davies, J. A.: Serum G-Globulin levels and gestational age in premature babies. *Lancet* I: 757, 1967.

80. Hodes, H. L.: Should the premature infant receive gammaglobulin? *Pediatrics* 32: 1, 1963.
81. Huestis, D. W., Bove, J. R., and Busch, S.: Hazards of transfusion. In: *Practical blood transfusion*. Little, Brown and Co, Boston, p. 247, 1969.
82. Hutchinson, D. L., Turner, J. H., and Schlesinger, E. R.: Persistence of donor cells in neonates after fetal and exchange transfusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 109: 281, 1971.
83. Jacherts, D.: Informationsfluß bei der Antikörpersynthese. *Münchn. med. Wschr.* 112: 328, 1970.
84. Johnston, R. B. Jr.: Biology of the complement system with particular reference to host defence against infection - a review. Ed.: Suskind, R. M., Raven Press, New York, 1977.
85. Jordanidis, K.: Klinischer und immunochemischer Beitrag zum Verlauf von Immundefizienzen im Kindesalter. Diss. München 1975.
86. Kauder, E., and Coen, R.: Leucocytes of neonates. *J. Pediatr.* 76: 159, 1970.
87. Kehnscherper, M., und Kusak, H.: In: *Folia hämatologica* 87: 281, 1967.
88. Kehoe, M.: Complement function and disorders. *Immunology in infancy and childhood* 74: 397, 1976.
89. Khan, A. J., Evans, H. E., Glass, L., Shin, Y. H., and Almonte, D.: Defective neutrophil chemotaxis in patients with Down syndrome. *J. Pediatr.* 87: 87, 1975.
90. Kirsch, W., Schmitt, M., Wahlen, W., und Schweisfurth, R.: Phagozytosefähigkeit und bakterielle Abwehr als Eigenschaft von Granulozyten Neugeborener. *Mschr. Kinderheilk.* 115: 585, 1977.
91. Kitzmiller, J. L., Higby, S., and Lucas, W. E.: Retarded Growth of *E. Coli* in Amniotic Fluid. *Obstet. Gynecol.* 41: 38, 1973.
92. Klein, R. B., Rich, K. C., Biberstein, M.: Defective mononuclear and neutrophilic phagocyte chemotaxis in the newborn. *Clin. Res.* 24: 180, 1976.

93. Klose, H. J., Muntean, W., Belohradsky, B. H., und Linderkamp, O.: Die Austauschtransfusion als Therapie von Störungen der Hämostase bei Neugeborenen. I.: Perinatal Medizin, Band VII. Eds.: Schmidt, E., Dudenhausen, J. W., und Saling, E., Thieme Verlag, Stuttgart, S. 680, 1978.
94. Knudsen, F. U., and Steinrud, J.: Septicaemia of the newborn, associated with ruptured fetal membranes, discoloured amniotic fluid or maternal fever. Acta Paediatr. Scand. 65: 725, 1976.
95. Kowalewski, S.: Erreger. In: Pädiatrische Intensivmedizin. Ed.: Emmrich, P. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 170, 1977.
96. Kräubig, H.: Präventive Behandlung der Konnatalen Toxoplasmose. In: Toxoplasmose. Eds.: Kirchhoff, H., und Kräubig, H. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966.
97. Kretschmer, R. R., Lopez-Osuna, M., De La Rosa, and Armendares, S.: Leucocyte functions in Down's syndrome qualitative NBT reduction and bactericidal capacity. Clin. Immunol. Immunopathol. 2: 449, 1974.
98. Kretschmer, P. A., Stewardson, P. B., Papiernik, C. K.: Chemotactic and bactericidal capacities of human newborn monocytes. J. Immunol. 117: 1303, 1976.
99. Kreuger, A.: Exchange transfusion with frozen blood. Vox Sang. 30: 349, 1976.
100. Kreuger, A., and Wranne, L.: Exchange transfusion with concentrated ACD-blood. I. Effects on the infants red cell volume, plasma volume and haemoglobin mass. II. Effects on bilirubin, total protein, chloride, phosphate, calcium, magnesium and potassium. Acta paed. Scand. 64: 305, 1975.
101. Larroche, J.-C.: Congenital toxoplasmoses. In: Developmental pathology of the neonate. Excerpta medica, Amsterdam, London, New York, 1977.
102. Larsen, B., Galask, R. P., and Snyder, I. S.: Muramidase and Peroxidase Activity of Human Amniotic Fluid. Obstet. Gynecol. 44: 219, 1974.

103. Larsen, B., Schlievert, P., and Galask, R. P.: The spectrum of antibacterial activity of human amniotic fluid determined by scanning electron microscopy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119: 895, 1974.
104. Larsen, B., Snyder, I. S., and Galask, R. P.: Transferrin concentration in amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 117: 952, 1973.
105. Larsen, B., Snyder, I. S., and Galask, R. P.: Bacterial growth inhibition by amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119: 492, 1974.
106. Lehrer, R. I., and Cline, M. J.: Interaction of *Candida albicans* with human leucocytes and human serum. *J. Bacter.* 98: 996, 1969.
107. Mancini, G., Carbonara, A. D., and Heremans, J. F.: Immunochemical quantitations of antigen by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2: 235, 1965.
108. Mantelenaki-Asfi, K., Morphis, L., Nicolopoulos, D., and Matsaniotis, N.: Influence of exchange transfusion on the development of serum immunoglobulins. *J. Pediatr.* 87: 396, 1975.
109. Marget, W., und Belohradsky, B. H.: Diagnostik, Klinik und Therapie der Neugeborenen-Infektionen. *Gynäkologe* 4: 222, 1971.
110. Marget, W., und Richarz, H.: Über Staphylococceninfektionen im Kindesalter und deren Behandlung. *Dtsch. med. Wschr.* 80: 725, 1955.
111. Marget, W.: Persönliche Mitteilung, 1977.
112. Matoth, Y.: Phagocytic and ameboid activities of the leucocytes in the newborn infant. *J. Pediatrics* 9: 748, 1952.
113. Mauer, H., Föh, P.: Untersuchungen über den Einfluß von tuberkulösen Toxinen, Chemotherapeutika und Antibiotika auf die leukozytäre Farbstoffphagozytose in vitro. *Beitr. Klin. Tuberk.* 109: 471, 1953.
114. Marx, R.: Diskussion III. In: Infektion, Blutgerinnung und Hämostase. Eds.: Marx, R., und Thies, H. A. Editiones "Roche" Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1977.

115. Mayer, M. M.: The complement system. *Scientific american* 229: 54, 1973.
116. Miller, M. E.: Thymic dysplasia ("Swiss agammaglobulinemia") I. Graft-versus-host reaction following bone marrow transfusion. *J. Pediatr.* 70: 730, 1967.
117. Miller, M. E.: Phagocytoses in the newborn infant: humoral and cellular factors. *J. Pediatr.* 74: 255, 1969.
118. Miller, M. E.: Demonstration and replacement of a functional defect of the fifth component of complement in newborn serum. A major tool in the therapy of neonatal septicemia. *Pediatr. Res.* 5: 379, 1971.
119. Miller, M. E.: Chemotactic function in the human neonate: humoral and cellular aspects. *Pediatr. Res.* 5: 487, 1971.
120. Miller, M. E.: Natural defense mechanisms: Development and characterization of innate immunity. In: *Immunologic disorders in infants and children*. Eds.: Stiehm, E. R., and Fulginiti, V. A. Saunders, Philadelphia, 1973.
121. Miller, M. E.: Host defenses in the human neonate. *Ped. Clin. N. Amer.* 24: 413, 1977.
122. Miller, M. J., Sunshine, P. J., and Remington, J. S.: Quantitation of cord serum IgM and IgA as a screening procedure to detect congenital infection: Results in 5,006 infants. *J. Pediatr.* 75: 1287, 1969.
123. Möller, H.: *Physiologie und Klinik der Bluttransfusion*. Fischer Verlag, Jena, 1960.
124. Najjar, V. A., and Constantopoulos, A.: A new phagocytosestimulating tetrapeptide hormone, Tuftsin, and its role in disease. *J. reticuloendothelial society* 12: , 1972.
125. Nakamura, Y., Wakabayashi, A., Wolley, T., Mullin, P., Ito, Y., and Conolly, J. E.: Total body washout for the treatment of endotoxin shock. *Arch. Surg.* 111: 783, 1976.

126. Nejedla, E.: Der Einfluß der Blutaustauschtransfusion auf die Entwicklung immunologischer Faktoren. *Mschr. Kinderheilk.* 114: 107, 1966.
127. Nejedla, E.: Über den Einfluß wiederholter Gaben von -Globulin auf die Immunkörperbildung bei Säuglingen. *Mschr. Kinderheilk.* 115: 353, 1967.
128. Nejedla, E.: The development of immunological factors in infants with hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 45: 102, 1970.
129. Nelson, J. D., Richardson, J., and Shelton, Sh.: The significance of bacteremia with exchange transfusion. *J. Pediatr.* 66: 291, 1964.
130. Norman, M. E., Gall, E. P., Taylor, A., Laster, L., and Nilsson, U. R.: Serum complement profiles in infants and children. *J. Pediatr.* 87: 912, 1975.
131. Norton, P. M., Kunz, H., and Pratt, E. L.: Electrophoretic analysis of serum proteins in premature infants. *Pediatrics* 10: 575, 1955.
132. Odell, G. B., Bryan, W. B., and Richmond, M. D.: Exchange transfusion. *Ped. Clin. N. Amer.* 9: 605, 1962.
133. Olafson, A.: Sepsis beim Neugeborenen. *Pädiat. Fortbild. Praxis* 41: 174, 1975.
134. Ortlieb, R.: Austauschtransfusion beim Atemnotsyndrom (RDS) Neugeborener. In: *Pädiatrische Intensivpflege*. Hrsg.: Butenandt, I., Mantel, K., und Schöber, J. G. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, S. 13, 1973.
135. Park, B. H., Holmes, B., and Good, R. A.: Metabolic activities in leucocytes of newborn infants. *J. Pediatr.* 76: 237, 1976.
136. Parkman, R., Mosier, D., Umansky, I., Cochran, W., Carpenter, C. B., and Rosen, F. S.: Graft-versus-host disease after intrauterine and exchange transfusions for haemolytic disease of the newborn. *New Engl. J. Med.* 290: 359, 1974.
137. Peetom, F.: IgM-Screening in Newborns: Return to investment. *Oxford pro file* 1:1, 1974.

138. Perkins, H. A.: Immunological investigation of transfusion reactions. In: Laboratory diagnosis of immunologic disorders. Eds.: Vyas, G. N., Stites, D. P., and Brecher, G. Grune & Stratton, New York, San Francisco, London, p. 201, 1975.
139. Phibbs, R. H.: Response of newborn infants to leucocyte depletion during exchange transfusion. Biol. Neon. 15: 112, 1970.
140. Pohlandt, F., Töllner, U., Fried, F., und Henrichs, I.: Die Bedeutung der Blutaustauschtransfusion und initialen Antibiotikawahl für die Behandlung der Sepsis im Neugeborenenalter. IV. Symposium über pädiatrische Intensivpflege, Mainz, 9.-11. Oktober 1975.
141. Pohlandt, F., und Töllner, U.: Risikofaktoren und hämatologische Befunde bei 17 Neugeborenen mit Sepsis durch gram-negativ Keime. In: Pädiatrische Intensivmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975.
142. Prod'hom, L. S., Choffat, J.-M., Frenck, N., Mazoumi, M., Relier, J.-P., and Torrado, A.: Care of the seriously ill neonate with hyaline membrane disease and with sepsis (sclereme neonatorum). Pediatrics 53: 170, 1974.
143. Quie, P. G., White, J. G., Holmes, B., and Good, R. A.: In vitro bactericidal capacity of human polymorphnuclear leucocytes: Diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood. J. Clin. Invest. 46: 668, 1967.
144. Reid, D. W. J., Campbell, D. J., and Yakymyshyn, L. Y.: Quantitative amino acids in amniotic fluid and maternal plasma in early und late pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 111: 251, 1971.
145. Remington, J. S., Desmonts, G.: Toxoplasmosis. In: Infections diseases of the fetus and newborn infant. J. S. Remington, J. O. Klein (eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, pp. 191-332, 1976.

146. Robertson, L. B.: Exsanguination-transfusion. Arch. Surg. 9: 1, 1924.
147. Rojas, A. F., Beierstein, J. N., Mickiewicz, E., Glait, H., and Olivari, A. J.: Levamisole in advanced human breast cancer. Lancet I: 211, 1976.
148. Rola-Pleszczynski, M., Hensen, S. A., Vincent, M. M., and Bellanti, J. A.: Inhibitory effects of bilirubin on cellular immune responses in man. J. Pediat. 86: 690, 1975.
149. Ronneberger, H., und Zwisler, O.: Antibakterielle Wirkung von Immunglobulinen: Schutzversuch. Die gelben Hefte 1: 17, 1977.
150. Rosen, F. S.: Immunity in the fetus and the newborn. In: Modern Perinatal Medicine. Ed.: Gluck, L. Yearbook Medical Publishers, Chicago, p. 273, 1979.
151. Roser, F., Kozinn, P. J., and Jervis, G. A.: Leucocyte function and serum immunoglobulins in Down's syndrome. N. Y. State J. Med. 73: 672, 1973.
152. Salle, B., et Monnet, P.: Modalités thérapeutiques des états septiques néonataux. Pédiatrie 31: 155, 1976.
153. Salle, B., Relier, J. P., et Floret, D.: Apport de l'exsanguino-transfusion dans le traitement des septicémies. Journées Nationales de Néonatalogie, Paris du 9 au 11 Mai 1975, p. 47.
154. Schlange, H.: Die passive Übertragung der Tuberkulinhautempfindlichkeit durch Blutaustauschtransfusionen und die Übertragung erworbener Tuberkulin-negativität. Arch. Kinderheilk. 148: 12, 1954.
155. Schlievert, P., Larsen, B., Johnson, W., and Galask, R.: Bacterial growth inhibition by amniotic fluid. Am. J. Obstet. Gynecol. 121: 412, 1974.
156. Schmeling, A., Quie, P. G.: Effect of tetracycline on the phagocytic function of human leucocytes. J. Infect. Dis. 130: 412, 1974.
157. Schottmüller, H.: Wesen und Behandlung der Sepsis. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1914.

158. Shigeoka, A. O., Hill, H. R., and Hall, R. T.: Bloodtransfusion in group-B streptococcal sepsis. *Lancet* I: 636, 1978.
159. Solberg, C. O.: Effect of Antibiotics on the Bactericidal Activity of Human Leucocytes. *Infection* 6: 116, 1978.
160. Solberg, C. O., and Hellum, K. B.: Neutrophil granulocyte function in bacterial infections. *Lancet* II: 727, 1972.
161. Spears, R., Couchard, M., Relier, J.-P., Hurlet-Birk Jensen, A., Pinon, F., Sender, P., and Savagghio, N.: Modification des facteurs de l'hémostase au cours des exsanguino-transfusions à la période néonatale. *Ann. Pédiat.* 23: 611, 1976.
162. Steinberg, A. G.: Progress in the study in genetically determined human gammaglobulin types (the Gm and Inv. Groups). In: *Progress in Medical Genetics*, Vol. 2. Eds.: Steinberg, A. G., and Bearn, A. G. Grune & Stratton, New York, p. 1, 1962.
163. Stiehm, E. R.: Fetal defense mechanisms. *Am. J. Dis. Child.* 129: 438, 1975.
164. Stiehm, E. R., and Fudenberg, H. H.: Antibodies to Gammaglobulin in infants and children exposed to isologous Gamma-Globulin. *Pediatrics* 35: 229, 1965.
165. Stoerner, J. W., Pickering, L. K., Adcock, E. W., and Morriss, F. H.: Polymorphnuclear leucocyte function in newborn infants. *J. Pediat.* 93: 852, 1978.
166. Stossel, T. P., Alper, C. A., and Rosen, R. S.: Opsonic activity in the newborn; role of the properdin. *J. Pediatr.* 52: 134, 1973.
167. Tölnner, U., Pohlandt, F., Heinze, F., and Henrichs, I.: Treatment of septicemia in the newborn infant: Choice of initial antimicrobial drugs and the role of exchange transfusion. *Acta Paediat. Scand.* 66: 605, 1977.

168. Torrado, A., Mazouni, M., et Prod'hom, L. S.: L'exsanguino-transfusion comme moyen thérapeutique dans les sepsis-néonatales compliquées de sclérome. *Helv. paed. acta* 32: 29, 1974.
169. Tympner, K. D., Stephan, W., und Linderkamp, O.: Intravenöse IgM-Applikation. *Mschr. Kinderheilk.* 123: 400, 1975.
170. Usategui-Gomez, M.: Immunglobulins and Other Protein Constituents of Amniotic Fluid. In: *Amniotic Fluid*. Eds.: Natelson, S., Morton, E. B., and Scommegna, A. John Wiley and Sons, New York, London, Sidney, Toronto, p. 111, 1974.
171. Valentine, G. H.: Heparinized blood for exchange transfusion. *Lancet* I: 21, 1958.
172. Warshaw, M. M., and Pesce, A. J.: Electrophoretic and Immunologic Analysis of Amniotic Fluid Proteins. In: *Amniotic Fluid*. Eds.: Natelson, S., Morton, E. B., and Scommegna, A. John Wiley and Sons, New York, London, Sidney, Toronto, p. 125, 1974.
173. Washburn, T. C., Medearis, D. N., and Childe, B.: Sex differences in susceptibility to infections. *J. Pediatr.* 35: 57, 1965.
174. Weippl, G., und Pantlitschko, M.: IgM bei perinatalen Infektionen. *Med. Welt* 25: 529, 1974.
175. Wellek, B., und Opferkuch, W.: Die klinische Bedeutung des Komplements. *Dtsch. med. Wschr.* 98: 2356, 1973.
176. Westphal, O.: Bacterial endotoxins. *Int. Arch. Allergy Immun.* 49: 1, 1975.
177. Wilfert, C. M.: The neonate and gram-negative bacterial infections. In: *Infections of the fetus and the newborn infant*. Alan R. Liss, New York, Amsterdam, Oxford, p. 167
178. Wolf, C. F. W., and Canale, V. C.: Fatal pulmonary hypersensitivity reaction to HL-A incompatible blood transfusion: Report of a case and review of the literature. *Transfusion* 16: 135, 1976.

179. Xanthou, M., Agathopoulos, A., Sakellarou, A., Economou-Mavrou, C., Tsingoglou, S., and Matsanniotis, N.: Serum levels of lysozym in term and preterm newborns. Arch. Dis. Child. 50: 304, 1975.
180. Xanthou, M., Nicopoulos, D., Gizas, A., and Matsaniotis, N.: The response of leucocytes in the peripheral blood during and following exchange transfusion in the newborn. Pediatrics 51: 570, 1973.
181. Xanthou, M., Valassi-Adam, E., Kintzonidou, E., and Matsaniotis, N.: Phagocytoses and killing ability of *Candida albicans* by blood leucocytes of health term and preterm babies. Arch. Dis. Child. 50: 72, 1975.
182. Young, Lai, E. V., and Effer, S. B.: Amniotic fluid progestins and estrogens in relation to the length of gestation. Am. J. Obstet. Gynecol. 111: 833, 1971.
183. Warnatz, H.: Immunsystem. In: Klinische Pathophysiologie Ed. Siegenthaler, W. Thieme Verlag, Stuttgart, 1976.
184. Gladtko, E. und v. Hattingberg, H. M.: Pharmakokinetik. Springer Verlag, Heidelberg, Berlin, New York, 1973.

Herr Prof. Dr. W. Marget hat mir freundlicherweise das Thema überlassen und zur Durchführung der Versuche die Einrichtungen seines Institutes zur Verfügung gestellt. Dafür und für die mit der Korrektur verbundene Mühe bin ich ihm sehr zu Dank verpflichtet.

Bei der Durchführung der Experimente stand mit Herr Dr. B. H. Belohradsky zur Seite. Er gab mir wertvolle Hinweise für die arbeitstechnischen, inhaltliche und formale Gestaltung der Arbeit. Ich möchte ihm dafür besonders herzlich danken.

Fräulein Lotte Jeppesson unterstützte mich bei der Durchführung des experimentellen Teils der Arbeit, und Fräulein Eva Gustafsson bin ich für ihre Mithilfe bei der graphischen Gestaltung besonders dankbar.

Ebenso gilt mein Dank allen den medizin.-techn. Angestellten des bakteriologischen Labors, die mir bei der Durchführung der Versuche behilflich waren.

Lebenslauf

Monika Magerl, geb. am 30.03.1954 als drittes Kind des Amsterates Anton Magerl und seiner Ehefrau Paula, geb. Listl.

- | | |
|----------------------------|--|
| 1960 - 1964 | Besuch der Volksschule in Landau/Isar |
| 1964 - 1973 | Besuch des Gymnasiums Dingolfing |
| 1973 | Ablegung der Reifeprüfung |
| 1972 | Teilnahme am Wettbewerb "Jugend forscht" mit dem Thema "Der Einfluß von Natriumzyklamat und Rübenzucker (im Trinkwasser) auf weiße Mäuse. Vergleichende Beobachtungen." Aufstieg bis zum Landeswettbewerb. |
| 1973 | Beginn des Hochschulstudiums der Physik an der Ludwig-Maximilians-Universität München. |
| 1974 | Studienfachwechsel zur Humanmedizin; Anrechnung des ersten physikalischen als medizinisches Semester. |
| 1975 | Ablegung der Ärztlichen Vorprüfung. |
| 1976 | Ablegung des ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung. |
| 1976 - 1978 | Dissertation am Dr. von Haunerschen Kinderspital, München, unter dem Thema "Behandlung der Neugeborenenensepsis durch Austauschtransfusionen unter besonderer Berücksichtigung immunologischer Parameter. Ergänzende Untersuchungen zur immunologischen Situation Neugeborener." |
| 1978 | Ablegung des zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung. |
| 16.10.1978 -
23.09.1979 | Absolvierung des Praktischen Jahres an folgenden Kliniken:
Dr. von Haunersches Kinderspital, München,
Pädiatrie
Städtisches Krankenhaus, Landshut,
Innere Medizin
Städtisches Krankenhaus, München Schwabing,
Chirurgie |

15.10.1979 - Ablegung des dritten Teils der
30.11.1979 Ärztlichen Prüfung
01.12.1979 Assistenzärztin an der geburtshilflich-
gynäkologischen Abteilung des Kreiskran-
kenhauses Eggenfelden - Chefarzt Dr.
W. Siebert.

